



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA "RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ"

Hiperprolactinemia: Estudio comparativo de las características sociodemográficas y clínicas de pacientes bajo tratamiento con psicofármacos en el Instituto Nacional de Psiquiatría durante el año 2017.

TESIS:

Para obtener el título de:

MÉDICO ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA

PRESENTA: **Dr. Diego Armado Coronel Manzo**

TUTOR TEÓRICO: Dr. Francisco Rafael de la Peña Olvera

TUTOR METODOLÓGICO: Dr. Lino Palacios Cruz.

Ciudad de México, 1 de junio del 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE:

CAPÍTULO I: RESUMEN (Abstract) pp 5

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO: pp 7

- 2.1 La hormona prolactina y definición de hiperprolactinemia, pp:7
- 2.2 Acciones fisiológicas de la prolactina, pp:8
- 2.3 Patrones de liberación de prolactina y retroalimentación, pp:10
- 2.4 Vías de retroalimentación de prolactina, pp:11
- 2.5 Prevalencia de hiperprolactinemia, pp:13
- 2.6 Fisiopatología, pp:13
- 2.7 Hiperprolactinemia producida por psicofármacos y otros medicamentos, pp: 14
- 2.8 Cuadro clínico de hiperprolactinemia, pp:18
- 2.9 Síntomas afectivos relacionados a hiperprolactinemia, pp:20
- 2.10 Evaluación de la hiperprolactinemia inducida por fármacos y otras causas, pp: 21
- 2.11 Efectos de la hiperprolactinemia sobre la calidad de vida, pp:24

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA: pp 45

- 3.1 Objetivos, pp:25
- 3.2 Justificación, pp: 25
- 3.3 Preguntas de investigación, pp: 26
- 3.4 Hipótesis, pp: 27
- 3.5 Diseño, pp: 28
- 3.6 Criterios de inclusión y de exclusión, pp: 28
- 3.7 Definición de variables y unidades de medida, pp: 29
- 3.8 Métodos de selección, pp: 32

- 3.9 Materiales, pp: 32
- 3.10 Muestra, pp: 33
- 3.11 Procedimientos, pp: 33
- 3.12 Flujograma de actividades, pp: 34
- 3.13 Análisis estadístico, pp: 34
- 3.14 Aspectos éticos y de financiamiento, pp: 35

CAPÍTULO IV: RESULTADOS: pp 36

- 4.1 Características sociodemográficas y clínicas, pp:36
- 4.2 Prevalencia por género de la sintomatología relacionada a hiperprolactinemia, pp:39
- 4.3 Comparación de los rangos de hiperprolactinemia entre los diagnósticos psiquiátricos, tipo de tratamiento y dosis de psicofármaco utilizado, pp:40
- 4.4 Tipo de tratamiento farmacológico utilizado y su relación directa con hiperprolactinemia, pp:41
- 4.5 Comparación de las características clínicas y sociodemográficas con los diferentes grupos de tratamiento, pp:42
- 4.6 Modelos de regresión multivariable, pp:43

CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN: pp 47

CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES: pp 58

CAPITULO VIII: BIBLIOGRAFÍA: pp: 59

DEDICATORIA: Este trabajo es el producto del esfuerzo de mis años de formación como médico, por lo que debo agradecer a mi familia, amigos y tutores por todo el apoyo proporcionado ya que finalmente se ve recompensado al aportar un poco más de conocimiento a la especialidad más humana y científica; la Psiquiatría.

CAPITULO I: RESUMEN

Antecedentes: La hiperprolactinemia debida al consumo de psicofármacos es una consecuencia frecuente que tiene repercusiones en la salud física y mental en la población psiquiátrica. Por lo anterior, es necesario contar con un registro epidemiológico y comparativo de las principales características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con elevación de prolactina asociada al consumo de antidepresivos y/o antipsicóticos. **Objetivo:** Describir y comparar las características sociodemográficas y clínicas en pacientes psiquiátricos con hiperprolactinemia en tratamiento bajo consumo de antipsicóticos y/o antidepresivos. **Método:** Se realizó un estudio observacional, analítico, transversal, comparativo y retrospectivo de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Psiquiatría en el año 2017, en aquellos que reportaron cifras de prolactina > 25 ng/ml en mujeres y > 20 ng/ml en hombres. De igual modo se recolectaron variables sociodemográficas como edad, género, número de embarazos previos, tiempo y adherencia al tratamiento, junto con variables clínicas que incluyeron peso, niveles de glucosa, creatinina, relación ALT/AST, diagnósticos médicos de hipertensión, hipotiroidismo, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, así como el hallazgo de adenoma hipofisario en resonancia magnética. Finalmente se describieron y compararon dichas características de acuerdo al tipo de tratamiento recibido, ya sea antidepresivo, antipsicótico o la combinación de ambos. **Resultados:** En total se recolectó información de 300 pacientes, siendo la hiperprolactinemia más frecuente en mujeres, que en hombres. El nivel medio de prolactina fue de 68.94 ± 62.28 ng/ml, con niveles más altos entre las mujeres que entre los hombres (71.9 ± 67.3 versus 56.4 ± 31.1 , $p=0.02$). Con respecto al tratamiento 78.3%, 71.3% y 49.7% consumían antipsicóticos, antidepresivos o ambos medicamentos respectivamente, esta relación fue significativa para el uso de antipsicóticos ($p<0.05$), así como para una dosis media de 33.23 ± 13.24 mg en el caso de antipsicóticos típicos y niveles de prolactina >100 ng/ml ($p=0.01$). En los modelos de regresión multivariable de acuerdo al tipo de tratamiento, así como las características demográficas y clínicas, la hiperprolactinemia se asoció independientemente con el uso de tratamiento antipsicótico, la presencia de adenoma hipofisario e hipertensión ($r(2) = 0.05$). **Conclusiones:** La hiperprolactinemia es un síndrome clínico altamente frecuente en la población psiquiátrica, cuya causa principal es el consumo de psicofármacos, principalmente antipsicóticos. El abordaje y el tratamiento de la hiperprolactinemia se dirige a identificar correctamente la causa, valorar el mantenimiento, cambio o suspensión del fármaco, prestando también atención en las comorbilidades médicas acompañantes.

Palabras clave: Prolactina, trastorno psicótico, antipsicótico, antidepresivo, adenoma hipofisario.

1.2. Abstract:

Background: Hyperprolactinemia due to the consumption of psychotropic drugs is a frequent consequence that has repercussions on physical and mental health in the psychiatric population. Therefore, it is necessary to have an epidemiological and comparative registry of the main sociodemographic and clinical characteristics of patients with elevated prolactin associated with the consumption of antidepressants and / or antipsychotics. **Objective:** To describe and compare the sociodemographic and clinical characteristics in psychiatric patients with hyperprolactinemia in treatment with consumption of antipsychotics and / or antidepressants. **Method:** An observational, analytical, cross-sectional, comparative and retrospective study of patients treated at the National Institute of Psychiatry in 2017 was carried out, in those who reported prolactin levels > 25 ng / ml in women and > 20 ng / ml in men. Similarly, sociodemographic variables such as age, gender, number of previous pregnancies, time and adherence to treatment were collected, along with clinical variables that included weight, glucose levels, creatinine, ratio ALT / AST, medical diagnoses like hypertension, hypothyroidism, hypercholesterolemia., hypertriglyceridemia, as well as the finding of pituitary adenoma in resonance imaging. Finally, these characteristics were described and compared according to the type of treatment received, either antidepressant, antipsychotic, or a combination of both. **Results:** In total, information was collected from 300 patients, hyperprolactinemia being more frequent in women than in men. The mean prolactin level was 68.94 ± 62.28 ng / ml, with higher levels among women than men (71.9 ± 67.3 versus 56.4 ± 31.1 , $p = 0.02$). Regarding treatment, 78.3%, 71.3%, and 49.7% consumed antipsychotics, antidepressants, or both drugs, respectively, this relationship was significant for the use of antipsychotics ($p < 0.05$), as well as for a mean dose of 33.23 ± 13.24 mg in the case of typical antipsychotics and prolactin levels > 100 ng / ml ($p = 0.01$). In multivariate regression models according to the type of treatment, as well as demographic and clinical characteristics, hyperprolactinemia was independently associated with the use of antipsychotic treatment, the presence of pituitary adenoma and hypertension ($r(2) = 0.05$). **Conclusions:** Hyperprolactinemia is a very clinical syndrome in the psychiatric population, whose main cause is the consumption of psychotropic drugs, mainly antipsychotics. The approach and treatment of hyperprolactinemia is aimed at correctly identifying the cause, evaluating the maintenance, change or suspension of the drug, also paying attention to the accompanying medical comorbidities.

Key words: Prolactin, psychotic disorder, antipsychotic, antidepressant, pituitary adenoma.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 La hormona prolactina y definición de hiperprolactinemia.

La prolactina es una hormona compuesta de 199 a.a con una masa molecular de 23 Kda. y cuenta con tres enlaces disulfuro entre seis residuos de cisteína, compartiendo una estructura similar a la Hormona de Crecimiento (GH) y el Lactógeno placentario (Gregerson, 2006). Se cree que estas hormonas han evolucionado a partir de un gen ancestral común a través de varias rondas de duplicación de genes y la subsiguiente divergencia, por lo cual la prolactina está presente en todas las especies de mamíferos incluyendo también invertebrados no mamíferos (Huang et al., 2009).

La prolactina es secretada por los lactotrofos hipofisarios en la región anterior de la glándula hipofisaria, estas células representan entre el 15 al 25% del total de las células de la hipófisis (Gregerson, 2006). La secreción se produce por una exocitosis dependiente de calcio a partir de los lactotrofos en donde se une a su receptor de la superficie celular (PRL-R) e inicia una cascada de señalización intracelular ya que este receptor puede unirse al menos a tres ligandos (prolactina, lactógeno placentario y hormona de crecimiento), lo que podría dificultar la determinación de los efectos específicos de la prolactina y la versatilidad de sus acciones (Bernard, Young, & Binart, 2019; Goffin, Shiverick, Kelly, & Martial, 1996; Jacobs & Lorenson, 1986).

Se puede definir la hiperprolactinemia como niveles de prolactina que se encuentran por arriba de 25 ng/ml en mujeres y mayores a 20 ng/ml en hombres, aunque el rango normal debe ser ajustado por el ensayo específico utilizado (Chahal & Schlechte, 2008).

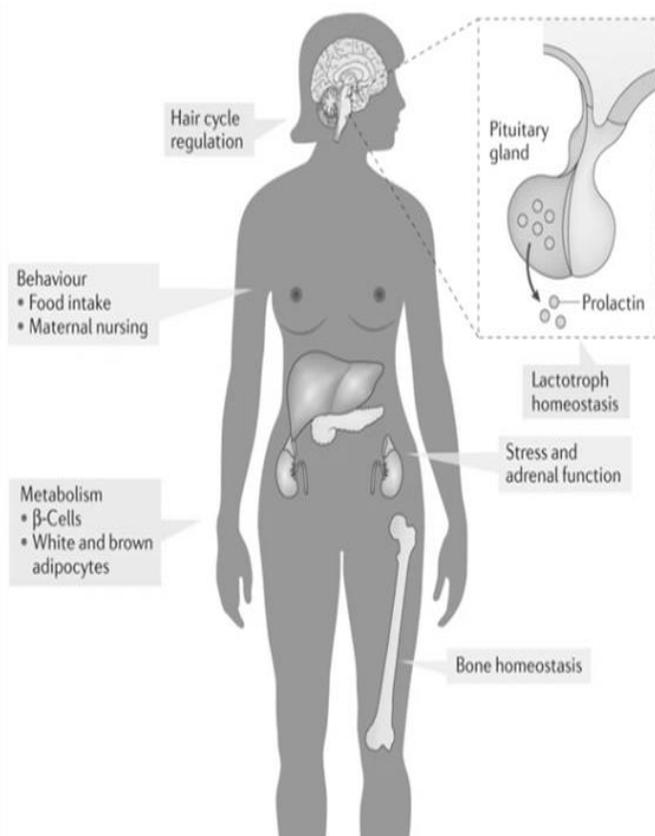
Es importante comentar que en el suero humano existen varias proteínas de prolactina de alto peso molecular o también llamadas "Big prolactina" (48-56 Kda) y "Big-Big prolactina" >100kDA, también conocidas como macroprolactina, la cual es resultado de la polimerización o segregación de prolactina monomérica con inmunoglobulina. Debido a que la macroprolactina tiene un tiempo de vida media más largo en la circulación, esto a menudo provoca dilema diagnóstico importante para diferenciar a los pacientes con verdadera hiperprolactinemia de aquellos con macroprolactinemia. La macroprolactina tiene baja bio actividad y no tiene mayor significación patológica (Hattori, 2003; J. A. Schlechte, 2002).

2.2 Acciones fisiológicas de la prolactina.

En la **FIGURA 1** se describen las principales acciones fisiológicas de la prolactina: mantenimiento del ciclo del cabello, homeostasis lactotrofa, control de estrés y función adrenal, regulación del comportamiento (ingesta de comida y succión del pezón), control del metabolismo (sobre las cel B-pancreáticas y del tejido adiposo), mantenimiento de la homeostasis ósea (Bernard et al., 2019).

Glándula mamaria: La prolactina se encarga de inducir el crecimiento y el desarrollo de la glándula mamaria (mamogénesis) para producir leche (lactogénesis) y mantener la secreción de leche (galactopoyesis); de igual modo, la prolactina se encarga de la producción de leche a través de la síntesis de proteínas de leche, incluida la β -caseína, proteína ácida de suero de leche, lactoglobulina y lactoalbúmina (Hennighausen & Robinson, 2005; Neville, McFadden, & Forsyth, 2002).

Figura 1: Acciones periféricas y centrales de la PRL.



La prolactina ayuda a establecer un vínculo nutricional entre la madre y su recién nacido y esto podría explicarse debido al efecto de esta hormona sobre el área preóptica medial, lo cual secundariamente ayuda a mantener el cuidado parental normal y así garantizar la supervivencia de la descendencia e influir en el comportamiento materno, por lo que una deficiencia durante el periodo postnatal temprano puede producir comportamientos evitativos en las madres (Brown et al., 2017; Melo et al., 2009).

Homeostasis metabólica: La prolactina tiene una función lútea, mediante la secreción de progesterona mejorada, por lo que también se ha demostrado secreción pulsátil atenuada de Hormona Luteinizante (LH) tanto en mujeres como en hombres con hiperprolactinemia, lo cual genera secundariamente hipogonadismo (Richards & Williams, 1976; Winters & Troen, 1984). Dicha hormona tiene funciones fundamentales en el metabolismo de la glucosa a través de sus efectos sobre la masa de las células β -pancreáticas y la producción de insulina, también tiene un papel en la sensibilidad a la insulina periférica y acciones orexigénicas en el Sistema Nervioso Central, promoviendo un balance energético positivo (Brelje et al., 1993; Vasavada et al., 2006).

En cuanto al metabolismo fosfocálcico, la prolactina ejerce un efecto directo sobre los osteoblastos que podría ser necesario para la formación ósea normal y el mantenimiento de la masa ósea y tiene un papel regulador clave de la reabsorción ósea durante la lactancia y la activación de receptores locales como el sistema del factor nuclear κ B ligando (RANKL)-(OPG) y osteoprogesterina, por lo que tanto mujeres y hombres con hiperprolactinemia e hipogonadismo inducido por esta, tienen una disminución en la Densidad Mineral Ósea (DMO) y un mayor riesgo de fracturas vertebrales (Klibanski et al., 1980; S. et al., 2018).

Sistema inmunológico: El receptor de prolactina pertenece a una superfamilia de receptores de citocinas de clase I, por lo que se encuentra la expresión de PRL en tejidos inmunes, incluidos timo, bazo, amígdala y ganglios linfáticos, por lo tanto, se han descrito niveles elevados de prolactina en suero de muchas enfermedades autoinmunes, como en el caso de lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, esclerosis sistémica, esclerosis múltiple, enfermedad celíaca y enfermedad de Graves (McMurray & May, 2003; Shelly, Boaz, & Orbach, 2012).

Estrés y la glándula suprarrenal: Se ha demostrado que un breve periodo de estrés psicológico puede causar un aumento en la concentración de prolactina de hasta 40 ng/ml, la cual puede interactuar con regiones cerebrales como el núcleo arqueado o la eminencia media y objetivos periféricos como la zona fascicular de la corteza suprarrenal, de igual modo la hiperprolactinemia crónica puede ser secundaria a estados, rasgos o estrategias de afrontamiento mal adaptativas que favorecen el estrés (Kirk, Xie, Steyn, Grattan, & Bunn, 2017; Sobrinho, 2003).

2.3 Patrones de liberación de prolactina y retroalimentación:

Fisiológicamente, los niveles de PRL en el suero son regulados por varios factores, como el sueño, el ciclo circadiano, el ciclo menstrual, el embarazo, la lactancia, el estrés, la ingesta de alimentos y el envejecimiento.

El sueño y el ritmo circadiano: La concentración de prolactina es mayor durante el sueño y relativamente menor durante el periodo de vigilia, por lo que debido a que el sueño y la ritmicidad circadiana se ven afectados por factores genéticos, los niveles de prolactina en plasma también pudieran verse afectados (Wasada et al., 1978). Los niveles de prolactina en plasma han demostrado estar relacionados con el movimiento ocular rápido (REMS) y se ha sugerido que los altos niveles de prolactina pueden ser la causa y no el resultado de un cambio en el patrón del sueño, ya que pueden aumentar el movimiento y la duración del REMS (Roky, Valatx, & Jouvet, 1993).

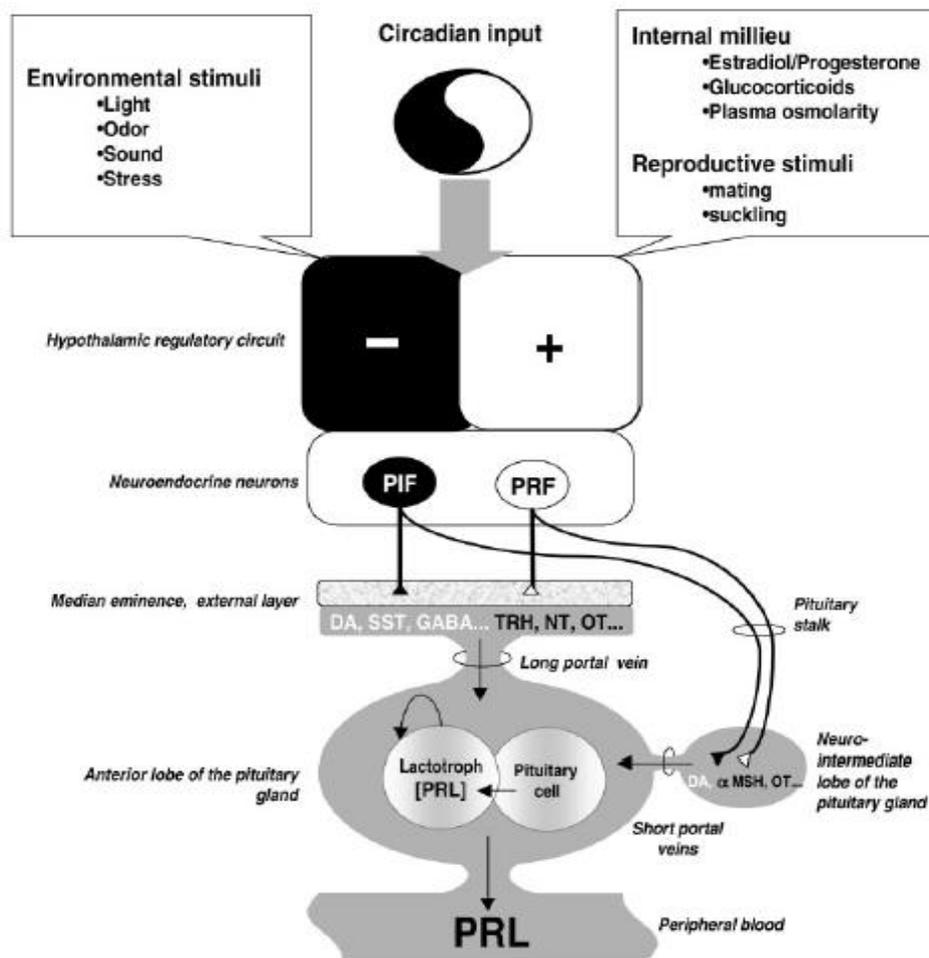
Ciclo menstrual: La secreción de prolactina diurna en mujeres se incrementa durante la fase lútea, lo cual precede al incremento de estradiol y puede explicar el incremento por retroalimentación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. La inmuno neutralización pasiva de la TRH (hormona liberadora de tirotrópina) y oxitocina puede inhibir o retrasar la aparición de la elevación de prolactina en esta fase (Jaffe, Yuen, Keye, & Midgley, 1973; Koch et al., 1977).

Embarazo y posparto: Durante el embarazo, los niveles de prolactina se van incrementando con la intención de que la madre se encuentre preparada para la lactancia, por lo que comienzan a elevarse a la 6-8 semana de gestación y alcanzan los 200 ng/ml al término de la misma con un rango de 34 a 600 ng/ml (Stefaneanu et al., 1992). En el posparto, los altos niveles de prolactina se mantienen durante el periodo de lactancia y se estimula su liberación en cada episodio de succión, por lo que, con al menos ochenta minutos de lactancia al día, la hiperprolactinemia podría persistir y acompañarse de amenorrea hasta dieciocho meses (J.M., M., T.N., & S., 1986). La succión mamaria estimula la disminución de los niveles de dopamina tanto en la sangre como en la glándula pituitaria anterior, lo que genera supresión de la secreción de dopamina en las neuronas TIDA (dopaminérgicas tubero infundibulares) y la subsecuente liberación de prolactina (De Greef, Plotsky, & Neill, 1981).

2.4 Vías de retroalimentación de la prolactina.

En la **Figura 2** se esquematizan las vías de retroalimentación de la prolactina. Las hormonas y neurotransmisores que estimulan la secreción de prolactina, dentro de las que se encuentran: El péptido intestinal vasoactivo (PIV), hormona liberadora de tirotrófina (TRH), serotonina, histamina, angiotensina II, neurotensina, galanina, estradiol, oxitocina, calcitonina, proteína hipofisaria activadora de adenilatociclasa y sustancia P. Las hormonas o neurotransmisores que inhiben su secreción son: dopamina, ácido gamma butírico (GABA), péptido asociado a la hormona liberadora de gonadotrofinas, somatostatina, endotelina, vitamina D y Glucocorticoides (Freeman, Kanyicska, Lerant, & Nagy, 2000).

Figura 2. Patrones de liberación de PRL y retroalimentación.



Retroalimentación positiva.

La **TRH** (hormona liberadora de hormona tirotrópica) induce una rápida liberación de prolactina debido a que el receptor de TRH se expresa tanto en tirotropos como en lactotropos, por lo que los niveles de prolactina pudieran estar elevados en pacientes con hipotiroidismo, el cual es un estado de alta síntesis de TRH y de igual modo la corrección del hipotiroidismo atenúa la elevación de prolactina por supresión de TRH.

El **VIP** (péptido intestinal vasoactivo) se secreta en el núcleo paraventricular y la eminencia media e induce la liberación de prolactina a través de su receptor expresado en células lactotropas en la hipófisis, la expresión del VIP es estimulada por la lactancia, lo que secundariamente genera elevación de prolactina (Gozes & Shani, 1986).

Los **opioides** (encefalinas, dinorfinas y endorfinas), producen liberación de prolactina por vía sistémica e intracerebroventricular y aumentan la secreción de prolactina por supresión de la actividad tubero infundibular (TIDA) a través de los receptores opioides κ y μ . También pueden regular la secreción de PRL durante el ciclo menstrual (Kato, Iwasaki, Abe, Ohgo, & Imura, 1978).

La **serotonina** presenta receptores en la hipófisis anterior y su infusión por vía intravenosa o intracerebroventricular aumenta los niveles de prolactina. La ciproheptadina, un inhibidor de la síntesis de serotonina inhibió la secreción nocturna de prolactina, lo cual sugiere el importante papel de la serotonina tras inducir la secreción de esta hormona durante la lactancia en horario nocturno (Kordon, Blake, Terkel, & Sawyer, 1973).

Retroalimentación negativa:

La **dopamina** es el principal regulador de la síntesis y liberación de prolactina y este neurotransmisor es proporcionado por las neuronas dopaminérgicas del núcleo periventricular y arcuato del hipotálamo a través de las neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares (TIDA), dopaminérgicas hipofisarias periventriculares y dopaminérgicas tuberohipofisarias, por lo que una concentración de 6 ng/ml de dopamina en sangre es suficiente para suprimir los niveles de prolactina (Ben-Jonathan & Hnasko, 2001). El receptor 2DR; uno de los principales sitios de acción de los antipsicóticos, es el principal en los lactotropos hipofisarios y su supresión resulta en hiperplasia de los lactotropos e hiperprolactinemia (Kelly et al., 1997).

2.5 Prevalencia de hiperprolactinemia:

La prevalencia de hiperprolactinemia depende de la población en estudio, el valor normal de referencia y el método de medición. En población asiática adulta la prevalencia oscila en 0.4%, mientras que en Inglaterra se estima del 0.7% en hombres y del 2.5% en mujeres (Wang et al., 2014) . La prevalencia en mujeres con trastornos de la reproducción es del 9 al 17%, siendo del 25% entre mujeres con galactorrea y del 75% en mujeres con amenorrea y galactorrea. Se encuentra reportada en el 5% de los hombres que presentan impotencia e infertilidad (Mah & Webster, 2002; Serri, Chik, Ur, & Ezzat, 2003). En pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar en tratamiento con antipsicóticos la frecuencia de hiperprolactinemia se ha reportado en 38%, siendo más común en mujeres (52%) que en hombres (26%). El tratamiento con risperidona se ha asociado con hiperprolactinemia en el 69% de los pacientes y con amisulprida en el 100% de los casos (Bushe & Shaw, 2007).

2.6 Fisiopatología:

Las **prolactinomas** (tumores secretores de prolactina) son la principal causa patológica de hiperprolactinemia seguida de la asociada por fármacos. La prevalencia de prolactinoma se reporta de 62 por 100,000 y ocurre con mayor frecuencia en mujeres entre los 20 y 50 años, con una relación mujer a hombre de 10:1 (Kleinberg, Noel, & Frantz, 1977). En tumores hipofisarios no secretores de prolactina de igual modo se puede producir hiperprolactinemia, debido al tamaño, efecto de masa intracraneal y compresión del tallo hipofisario (Alexander et al., 1990).

En el **hipotiroidismo** el nivel de prolactina puede aumentar en respuesta al estímulo de la TRH y el valor de prolactina vuelve a la normalidad después de haber tratado la deficiencia de hormona tiroidea (Honbo, Van Herle, & Kellett, 1978; Snyder, Jacobs, Utiger, & Daughaday, 1973).

En la **enfermedad renal crónica** el mecanismo de hiperprolactinemia se explica por una disminución de un tercio de la tasa de depuración metabólica de la hormona y un aumento al triple de la secreción de la misma. La concentración sérica de prolactina

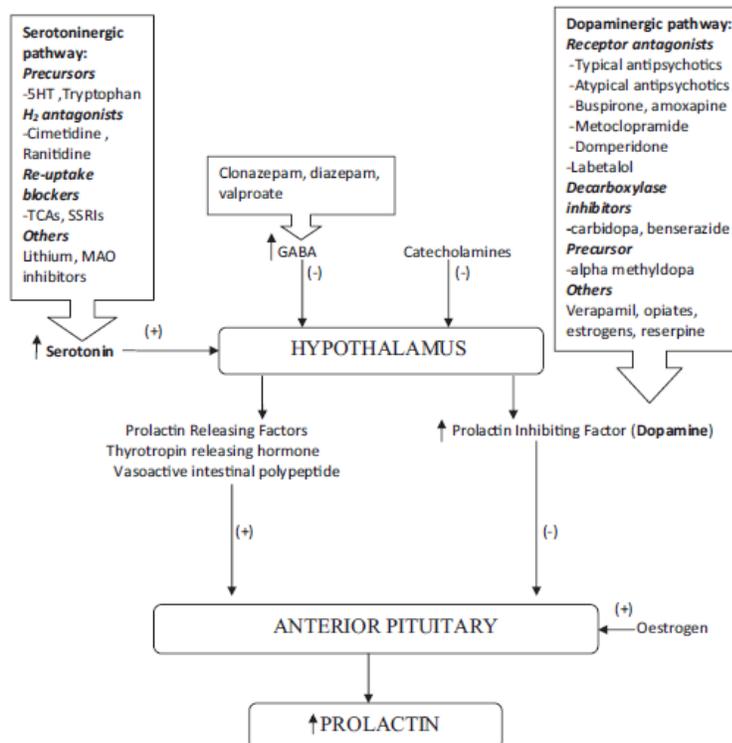
puede volver a la normalidad después del trasplante renal (Lim, Kathpalia, & Frohman, 1979; Sievertsen, Lim, Nakawatase, & Frohman, 1980).

La hiperprolactinemia en **cirrosis hepática** se debe principalmente la multimorbilidad asociada, como la insuficiencia renal, el uso de fármacos o la presencia de macroprolactinemia y hay estudios que reportan niveles más altos de prolactina en un 12 al 14% en población con hepatopatía (Morgan, Jakobovits, Gore, Wills, & Sherlock, 1978; Ress et al., 2014).

2.7. Hiperprolactinemia producida por psicofármacos y otros medicamentos:

En la **figura 3** se esquematizan los principales grupos de fármacos que estimulan la prolactina: Antipsicóticos, inhibidores de la descarboxilasa, alfa-metildopa, verapamilo, antidepressivos, H2 antagonistas, Tricíclicos, IMAO (Madhusoodanan, Parida, & Jimenez, 2010).

Figura 3. Principales grupos de fármacos asociados a hiperprolactinemia.



Los **antipsicóticos** son la causa más frecuente de hiperprolactinemia inducida farmacológicamente y la magnitud de elevación variara con la clase, tipo y duración del tratamiento con antipsicótico (De Rivera et al., 1976). Para las fenotiazinas más antiguas (clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, perfenazina), tioxantenos (tiotixeno) y butirofenonas, se encontró que su potencia antipsicótica era paralela en general a su potencia de aumento de prolactina(Langer & Sachar, 1977). Los niveles de prolactina generalmente aumentan en unos minutos después de la inyección intramuscular de antipsicótico y después de la administración oral, los niveles aumentan gradualmente durante una semana para luego permanecer constantes. Los niveles de prolactina son generalmente menores de 100 $\mu\text{g} / \text{l}$ con estos medicamentos, pero algunos pacientes han reportado niveles tan altos como 365 $\mu\text{g} / \text{l}$ (Spitzer, Sajjad, & Benjamin, 1998; Yamaji, Shimamoto, Ishibashi, Kosaka, & Orimo, 1976). Con el uso crónico, 40 a 90% de los pacientes mantienen niveles elevados de prolactina, lo que consecuentemente genera molestias clínicas consistentes en galactorrea, amenorrea e impotencia sexual (Zelaschi, Delucchi, & Rodríguez, 1996). Los niveles de prolactina generalmente caen a la normalidad entre las 48 y las 96 h de la interrupción del tratamiento antipsicótico (Meltzer, 1985).

El haloperidol eleva la concentración de prolactina a 12 ng/ml y la risperidona de 45 a 80 ng/ml (David, Taylor, Kinon, & Breier, 2000). La risperidona es un antagonista combinado del receptor de serotonina / dopamina que puede causar elevaciones de prolactina incluso más altas que los antipsicóticos típicos, sobre todo en niños y adolescentes y sus efectos pueden persistir por más de 24 horas después de su suspensión (Findling et al., 2003). Por otro lado, clozapina, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol elevan con menor frecuencia los niveles de prolactina y se cree que la falta de efecto de estos últimos agentes atípicos se debe a que solo se unen de forma transitoria y débil al receptor D2 tuberoinfundibular. (Gründer, Carlsson, & Wong, 2003). En pacientes que toman clozapina u olanzapina, las muestras de sangre frecuentemente muestran que los niveles de prolactina aumentan rápidamente de 1.5 a 2.5 veces en 2 a 4 horas, sólo para regresar a la línea de base en 8 horas; estos hallazgos apoyan la hipótesis de que solo se unen de forma transitoria al receptor D2 tuberoinfundibular (Turrone, Kapur, Seeman, & Flint, 2002).

Los **antidepresivos** tricíclicos causan hiperprolactinemia moderada y en el caso de amitriptilina causa una duplicación en los niveles de prolactina sólo en un 2 al 14% de los pacientes (Meltzer, Fang, Tricou, & Robertson, 1982). Se informó que la desipramina causaba una duplicación de los niveles de prolactina en dos de cuatro pacientes en un estudio, pero ni la nortriptilina ni la mianserina causaron aumentos de prolactina en otro informe (LH, DS, PL, GM, & GR, 1989; Meltzer, Simonovic, Sturgeon, & Fang, 1981). Se ha informado que la clomipramina causa hiperprolactinemia en el 60% de los hombres y en el 87.5% de las mujeres y sólo hay informes de casos individuales de hiperprolactinemia sintomática por Imipramina, maprotilina y amoxapina (Jones, Luscombe, & Groom, 1977; LH et al., 1989).

Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), en particular fluoxetina a dosis de 60 mg/día durante 6 días administrado a siete mujeres normales causó un aumento en los niveles de prolactina de 9.6 ± 1.6 a 11.1 ± 1.7 $\mu\text{g} / \text{l}$ (Urban & Veldhuis, 1991). En los ensayos clínicos de fluoxetina en 5920 pacientes, no se midió la PRL, pero se notificó galactorrea en solo el 0,07%, aumento de tamaño de los senos en 0,08% y dolor de los senos en 0,25% de los sujetos (Cowen & Sargent, 1997). Con la paroxetina, un estudio de 11 sujetos normales mostró un aumento en los niveles de prolactina en solo un 35% a niveles aún dentro del rango normal (Amsterdam, Garcia-España, Goodman, Hooper, & Hornig-Rohan, 1997). Se ha encontrado un aumento similar del 40% en los niveles de prolactina con citalopram en 12 individuos sanos en un estudio, pero no se encontraron cambios en ocho pacientes con trastorno de pánico en otro estudio (Laine et al., 1997; Shlik et al., 1997). Con sertralina, los niveles de prolactina no cambiaron en 13 individuos sanos tratados durante 3 semanas o en 15 sujetos deprimidos tratados durante 24 semanas (Šagud et al., 2002).

La fluvoxamina causó un aumento significativo de prolactina a niveles anormales en dos de ocho sujetos sanos en un estudio, pero solo un cambio mínimo (3.5 ± 4.0 vs. 5.3 ± 5.0 ng / ml) en 30 individuos deprimidos en otro (Knegtering et al., 2004; Spigset & Mjörndal, 1997). No se han observado elevaciones de prolactina con el uso crónico de nefazodona, bupropión, venlafaxina o trazodona, aunque se ha observado que la trazodona puede aumentar la prolactina de manera modesta, pero hasta niveles aún dentro del rango normal (Coker, Taylor, Chahal, & Schlechte, 2010; Otani et al., 1995). Otra clase de antidepresivos como mirtazapina, parecen no tener ningún efecto sobre la prolactina (La Torre & Falorni, 2007).

En cuanto a **Inhibidores de la proteasa** (Hutchinson, Murphy, Harries, & Skinner, 2000) inicialmente informaron cuatro pacientes que fueron hiperprolactinémicos mientras recibían inhibidores de la proteasa como parte de una terapia antirretroviral altamente activa o terapia profiláctica. En comparación, una segunda serie de 46 pacientes con VIH informados se encontró que 10 de 18 pacientes con infecciones oportunistas eran hiperprolactinémicos, mientras que solo 2 de 28 pacientes no infectados eran hiperprolactinémicos (Duval, Larger, Longuet, Leport, & Vilde, 2001).

Es controversial si los **anticonceptivos orales** o la terapia de reemplazo hormonal son suficientes para causar hiperprolactinemia, sin embargo algunos estudios han demostrado que los anticonceptivos orales que contienen estrógeno pueden causar hiperprolactinemia en porcentajes que van del 12 al 30% de las mujeres tratadas, con poca influencia de la dosis de estrógeno, aunque otros estudios también han mostrado un aumento mínimo o nulo de niveles de prolactina (Mishell, Kletzky, Brenner, Roy, & Nicoloff, 1977; Schlegel et al., 1999).

Algunos **opioides** como la morfina y los análogos de morfina aumentan la liberación de prolactina de forma aguda y crónica, siendo el receptor μ el que predomina en la liberación de prolactina y aunque los péptidos opioides no parecen tener un efecto directo en la hipófisis, se cree que estimulan la liberación de prolactina mediante la inhibición de la secreción de dopamina hipotalámica (Chan, Wang, & Yeung, 1979; Panerai, Sacerdote, Petraglia, & Genazzani, 1985).

Se desconoce la forma en como **verapamilo** puede producir elevación en prolactina, sin embargo, tanto su administración aguda como crónica provoca aumento en la secreción basal de prolactina y aumento de la respuesta de prolactina a la TRH, así como en algunos casos puede producir galactorrea (Gluskin, Strasberg, & Shah, 1981; Maestri et al., 1985). Otros medicamentos como metoclopramida y domperidona que son **fármacos gastrointestinales** utilizados para la motilidad intestinal, al tener antagonismo en el receptor D2 de dopamina producen aumento en las concentraciones de prolactina de forma ligeramente significativa por arriba de sus niveles basales (McCallum, Sowers, Hershman, & Sturdevant, 1976; Sowers, Sharp, & McCallum, 1982).

2.8 Cuadro clínico de hiperprolactinemia:

Síntomas en mujeres:

a) Disfunción del ciclo menstrual: La hiperprolactinemia representa del 10 al 20% de los casos de amenorrea. El mecanismo puede implicar la inhibición de LH y FSH por supresión de la GnRH. En mujeres premenopáusicas el cuadro clínico se acompaña de infertilidad, oligomenorrea o amenorrea y galactorrea (M. E. Molitch & Reichlin, 1980). Los síntomas de hipogonadismo se correlacionan con la magnitud de la hiperprolactinemia y una concentración mayor a 100 ng/ml se asocia a hipogonadismo manifiesto, secreción subnormal de estradiol, amenorrea, sofoco y sequedad vaginal. Una secreción de PRL entre 50 a 100 ng/ml se correlaciona con amenorrea y oligomenorrea. Grados leves de hiperprolactinemia, es decir niveles de 20 a 50 ng/ml, pueden producir secreción insuficiente de progesterona, así como acortamiento de la fase lútea del ciclo menstrual (Seppälä, Ranta, & Hirvonen, 1976). La infertilidad se puede producir en el 20% de las mujeres aun cuando la hiperprolactinemia sea leve (Corenblum, Pairaudeau, & Shewchuk, 1976).

b) Alteraciones en la densidad ósea: Debido a la producción de amenorrea secundaria, las mujeres reportan menor densidad mineral ósea por densitometría en columna vertebral y en antebrazo, así mismo la restauración de la menstruación después del control de la hiperprolactinemia se espera un aumento en la densidad ósea, aunque puede que no vuelva a la normalidad (Biller et al., 1992; J. Schlechte, Walkner, & Kathol, 1992). Las adolescentes con presencia de hiperprolactinemia debido a prolactinomas, reportan densidad ósea más baja en el momento del diagnóstico y mejoría parcial después de dos años de tratamiento con agonistas dopaminérgicos (Colao et al., 2000).

c) Síntomas en mujeres posmenopáusicas: Se produce de forma rara galactorrea, la cual es más común en mujeres premenopáusicas y la hiperprolactinemia sólo producirá síntomas en caso de lesiones hipofisarias por lo que la presencia de hiperprolactinemia sintomática en estas pacientes es más difícil de distinguir (Pekić, Medic Stojanoska, & Popovic, 2019).

Síntomas en hombres:

a) Hipogonadismo hipogonadotrófico: El mecanismo por el cual la hiperprolactinemia conduce a hipogonadismo es debido a que reduce la secreción de testosterona, por disminución a la vez de la secreción de LH. Como consecuencia del hipogonadismo, los hombres presentan disminución en la libido, impotencia, infertilidad, ginecomastia y raramente galactorrea; a la par existe una correlación aproximada entre la presencia de cualquiera de estos síntomas y el grado de hiperprolactinemia (Segal, Yaffe, Laufer, & Ben-David, 1979). Otra de las consecuencias de hipogonadismo, es la presencia de disminución de la energía, disminución en la masa muscular, disminución en el vello corporal y la presencia de osteoporosis. En un estudio de hiperprolactinemia en hombres (n=20), 16 de ellos tenían osteopenia en la columna vertebral y 6 en la cadera (Di Somma et al., 1998).

b) Disfunción eréctil: La hiperprolactinemia produce disfunción eréctil por un mecanismo no relacionado con el hipogonadismo, más implícitamente relacionado con el antagonismo dopaminérgico, origen de la primera condición. Al corregir la hiperprolactinemia con agonistas dopaminérgicos, se corrige la impotencia, pero este mismo efecto no se produce al tratar el hipogonadismo con testosterona (Kitamura, Oka, & Okuyama, 2002).

En los hombres, la disminución de la testosterona producida por hiperprolactinemia causa disfunción sexual fisiológica, lo que puede generar alteraciones en el estado de ánimo y presencia de ansiedad durante el acto sexual (Buvat, 2003).

c) Infertilidad: La causa de la infertilidad sería secundaria a la disminución de LH y FSH producidas por la Hprl, sin embargo, no es un hallazgo común en hombres que se presentan para evaluación de infertilidad, encontrándose esta causa sólo en un 4% (Segal et al., 1979).

d) Galactorrea: Los hombres con hiperprolactinemia pueden desarrollar galactorrea. Esto ocurre menos frecuencia que en las mujeres, presumiblemente porque el tejido glandular de los senos en los hombres no es sensible a la prolactina debido la estimulación previa con estrógeno y progesterona durante la embriogénesis (Segal et al., 1979).

2.9 Síntomas afectivos relacionados a hiperprolactinemia.

Dentro de los síntomas más frecuentemente asociados se encuentra la presencia de ansiedad, así como aumento en la somatización de las molestias pélvicas por la presencia de la amenorrea producida por el aumento de prolactina (Fava, Fava, Kellner, Serafini, & Mastrogiacomo, 1981). En otros casos la hiperprolactinemia se ha encontrado asociada con hostilidad y depresión (Kellner, Buckman, Fava, & Pathak, 1984). También se ha reportado que la presencia de síntomas psiquiátricos como depresión o ansiedad se produce incluso en el doble de porcentaje entre los casos con hiperprolactinemia que entre los controles y que el 80% de los pacientes tiene al menos un síntoma psiquiátrico, por lo que esta condición hormonal podría ser un factor de riesgo para la aparición de trastornos emocionales con tres veces más riesgo que en la población general (Oliveira, Pizarro, Golbert, & Micheletto, 2000). Se ha observado ansiedad en el 54% y depresión en el 25% de los pacientes con hiperprolactinemia secundario a prolactinoma (Fava et al., 1981). Existen informes de disminución de la angustia y aumento del bienestar con reducción de los niveles de PRL secundaria al uso de bromocriptina (Buckman & Kellner, 1985).

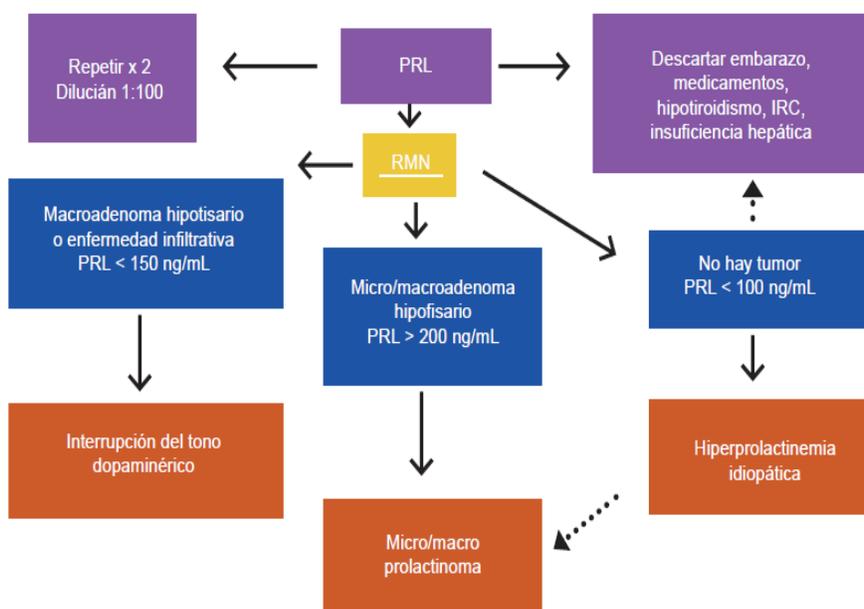
Las pacientes con amenorrea y presencia de hiperprolactinemia han reportado mayores tasas de sufrimiento psicológico en comparación con el grupo control junto con mayores niveles de depresión, hostilidad y ansiedad (Fava et al., 1981). Los resultados apoyan la hipótesis de que los efectos del comportamiento de la prolactina dependen de su interacción con hormonas gonadales y se postula que los niveles altos de prolactina y progesterona pueden causar síntomas de ansiedad, hostilidad, irritabilidad, mientras que los niveles altos de prolactina con niveles bajos de estrógeno pueden causar síntomas de depresión (Carroll & Steiner, 1978). Esto es consistente con los hallazgos de que la irritabilidad en el embarazo se encuentra asociada a los niveles de prolactina, estrógeno y progesterona altos, a la par de que los síntomas depresivos o "blues" después del parto se relacionan con niveles de prolactina por encima de lo normal (Carroll & Steiner, 1978). Las mujeres pueden ser más propensas a sufrir los efectos del estado de ánimo por los estados hiperprolactinéuticos a comparación de los hombres, debido a la interacción de la prolactina con las hormonas ováricas y apreciarse altos niveles de hostilidad en mujeres con presencia de amenorrea hiperprolactinéutica, lo que demuestra una posible correlación entre el aumento de los niveles de prolactina y agresión (Mastrogiacomo et al., 1982).

En mujeres con hiperprolactinemia y adenoma hipofisario se presenta con mayor frecuencia estado de ánimo depresivo, disminución en el placer, decremento de la libido e irritabilidad y los síntomas pueden mejorar después de la resección del adenoma (Rothchild, 1985). La neuroendocrinología del embarazo simulado o "pseudodesis", la cual se acompaña de síntomas depresivos y psicóticos ha postulado la presencia de un incremento moderado en los niveles de prolactina (Bray, Muneyyirci-Delale, Kofinas, & Reyes, 1991).

2.10 Evaluación de la hiperprolactinemia inducida por fármacos y otras causas:

En **figura 4** se esquematiza el algoritmo de valoración integral de la hiperprolactinemia. La ruta diagnóstica incluye la realización de dos muestras séricas de prolactina (para evitar el efecto Hook o de gancho), así como dilución 1:100 para realizar el diagnóstico de macroprolactinemia. Se deben descartar otras causas de hiperprolactinemia como hipotiroidismo, embarazo, insuficiencia renal o hepática, así como realización de estudio de imagen (RM) para descartar adenoma hipofisario. Los niveles elevados de prolactina >200 ng/ml pueden ser claves en la ruta diagnóstica (Melgar et al., 2016)

Figura 4. Algoritmo de la valoración integral de la hiperprolactinemia.



En un paciente con hiperprolactinemia debida a fármacos, es importante establecer que dicho medicamento sea la causa, por lo que se sugiere suspender la medicación durante tres a cuatro días y revalorar la disminución de prolactina con una prueba sérica, debido a que incluso algunos antidepresivos pueden tener una acción más prolongada con respecto a la elevación de prolactina (Peuskens, Pani, Detraux, & De Hert, 2014). Es posible que se obtenga un historial de síntomas o un documento que coincida entre el inicio de la administración del medicamento y la presencia de hiperprolactinemia e indagar sobre el consumo de marihuana, ingesta excesiva de carbohidratos o estimulación del pezón que pueden dar falsos positivos a la prueba (Melmed et al., 2011). En algunos casos se debe ampliar el abordaje descartando la presencia de prolactinoma o lesiones que compriman el tallo hipofisario (Zaidi et al., 2016).

Si un paciente no puede dejar de tomar el fármaco prescrito, la sustitución de un medicamento alternativo que no cause elevación de prolactina se puede probar durante varios días para determinar si los niveles descienden, cuando la sustitución del fármaco no es posible, forzosamente se requerirá de una imagen de resonancia magnética o tomografía computada para excluir la presencia de masa a nivel hipofisario. Niveles de prolactina > 250 ng/dl son altamente sugerentes de prolactinoma y es más probable que los fármacos produzcan elevaciones que oscilen entre 25 y 100 ng/dl (Peuskens et al., 2014)

Se debe valorar si el paciente tiene síntomas relacionados con la hiperprolactinemia derivada del consumo del fármaco y si estos son significativos, como presencia de amenorrea, disminución de la libido, galactorrea y osteoporosis será necesario desarrollar estrategias de manejo más activas. Si el paciente necesita continuar con el medicamento para un trastorno subyacente, la forma más fácil de corregir el problema es cambiar a otro medicamento de la misma clase que no cause hiperprolactinemia lo que puede mantener controlado al trastorno subyacente (Melgar et al., 2016). En el caso de hiperprolactinemia inducida por antipsicóticos, el cambio de fármaco a olanzapina, clozapina, quetiapina, aripiprazol puede eliminar la hiperprolactinemia y de manera similar, para un paciente con Hprl inducida por antidepresivos, el cambio a un antidepresivo alternativo puede ser exitoso (Coker et al., 2010; Peuskens et al., 2014).

Si el paciente tiene hiperprolactinemia sintomática y no puede cambiarse el medicamento, deben considerarse otros tratamientos. Si la preocupación principal es la

disminución de los niveles de estrógeno o testosterona, entonces se puede hacer sustitución con estrógeno o testosterona y si la preocupación es la osteoporosis, podría usarse un bifosfonato (Mark E. Molitch, 2008).

La estrategia de manejo del tratamiento más difícil es el uso de un agonista de la dopamina mientras se continúa con la medicación, esta estrategia se ha utilizado principalmente en un pequeño número de pacientes con hiperprolactinemia inducida por antipsicóticos y conlleva un pequeño riesgo de exacerbación de la psicosis subyacente, a la vez de que no siempre es exitoso que se normalicen los niveles de prolactina. En una serie de siete pacientes con hiperprolactinemia y galactorrea por varios antipsicóticos, el tratamiento con bromocriptina dio como resultado la normalización de los niveles de prolactina en dos y la reducción de los niveles de prolactina a niveles aún anormales en cuatro, con mejoría en la galactorrea en todos (Beumont, Bruwer, Pimstone, Vinik, & Utian, 1975). En otra serie, 11 de 19 adultos con hiperprolactinemia sintomática inducida por risperidona experimentaron remisión de signos clínicos y normalización de los niveles de prolactina sin exacerbación de la psicopatología subyacente con cabergolina (Cavallaro, Cocchi, Angelone, Lattuada, & Smeraldi, 2004). Por lo anterior, las pautas de prescripción de Maudsley en psiquiatría recomiendan que los pacientes con esquizofrenia tengan un nivel de prolactina de referencia medido antes de comenzar la medicación antipsicótica, seguido de mediciones repetidas cada seis meses y luego una vez que se haya estabilizado la dosis de medicamento (Taylor, Paton, & Kapur, 2010).

El aripiprazol parece ser una alternativa complementaria y prometedora para pacientes con hiperprolactinemia inducida por antipsicóticos. Un estudio evaluó los niveles de prolactina después de cambiar a los pacientes con hiperprolactinemia al aripiprazol de su tratamiento antipsicótico actual, una vez que se logró la dosis terapéutica de aripiprazol, los sujetos continuaron el tratamiento de combinación durante 4 semanas y luego se suspendió la medicación antipsicótica preexistente durante un tiempo promedio de $7,6 \pm 3,9$ semanas. En este estudio en 20 mujeres, los niveles medios de prolactina disminuyeron significativamente con respecto al inicio (línea de base de $97,0 \pm 69,0$ ng / mL frente a aripiprazol $12,2 \pm 5,3$ ng / mL) y los niveles de prolactina se normalizaron en todos los pacientes después de cambiar a aripiprazol (Lu, Shen, & Chen, 2008). En un ensayo controlado con placebo, el aripiprazol adyuvante normalizó la hiperprolactinemia

inducida por fármacos en más del 80% de los pacientes con esquizofrenia, además de que el 63% de las mujeres recuperaron la función menstrual (Shim et al., 2007).

2.11 Efectos de la hiperprolactinemia sobre la calidad de vida:

Se ha reportado una prevalencia de un 30.4% de eventos adversos relacionados con hiperprolactinemia y un 53.9% molestias de moderadas a graves, muchos efectos secundarios relacionados con la prolactina y que afectan en la calidad de vida se encuentran relacionados con la disfunción sexual. Esto debido a la que la hiperprolactinemia se ha asociado con retraso en el orgasmo y sequedad vaginal durante las relaciones sexuales en mujeres y a disfunción eréctil en hombres (Yunilaynen et al., 2016). Dicho tema es delicado tanto para los pacientes como para los médicos ya que existe reticencia a discutir sobre la sexualidad (Xiang et al., 2011).

Los pacientes con trastornos del estado de ánimo tienen menos probabilidades de recibir antipsicótico, por lo tanto, menos riesgo de hiperprolactinemia comparado con aquellos pacientes con esquizofrenia y al correlacionarse el primer grupo de forma inversa con el grado de Hprl, la gravedad de malestar es menor (Montejo et al., 2016).

Múltiples aspectos en la calidad de vida se pueden ver afectados en mujeres con presencia de hiperprolactinemia por microprolactinoma. Estas pacientes han reportado una reducción del bienestar, disminución en la motivación, presencia de fatiga, reducción de la reacción emocional, así como tasas más altas de depresión y ansiedad (Kars, van der Klaaw, Onstein, Pereira, & Romijn, 2007). En el estudio en pacientes con adenoma hipofisario donde se aplicó la escala Health Survey 36 (SF-36), se produjo incremento en cuanto a la discapacidad funcional debido a problemas físicos y emocionales, disminución en el funcionamiento social, vitalidad y problemas en cuanto a la salud mental en comparación con puntuaciones de la población normal y esto es equiparable con la disminución en la calidad de vida de otras enfermedades hipofisarias como a la acromegalia o la enfermedad de Cushing (Johnson, Woodburn, & Lee Vance, 2003). Actualmente no existen cuestionarios que califiquen la calidad de vida en paciente con hiperprolactinemia independiente de la causa, los cuales deberían de incluir entre otros ámbitos, la gravedad de los síntomas que aquejan a los pacientes, así como el impacto en su funcionalidad.

CAPITULO III: METODOLOGÍA

3.1 Objetivos.

3.1.1 Objetivo principal.

1. Describir y comparar las características socio demográficas y clínicas en pacientes psiquiátricos con hiperprolactinemia en tratamiento con antipsicóticos, antidepresivos o bajo tratamiento de ambos.

3.1.2 Objetivos específicos.

2. Comparar las características socio demográficas, clínicas tales como síntomas derivados de la hiperprolactinemia, comorbilidades médicas, diagnóstico psiquiátrico y el tipo de medicamento utilizado respecto a los niveles medios de prolactina.

3. Comparar los rangos de hiperprolactinemia respecto al diagnóstico psiquiátrico, el tipo de tratamiento farmacológico utilizado y la dosis equivalente de la clase de antipsicótico utilizado.

4. Comparar los pacientes de tres grupos de tratamiento; en tratamiento con antidepresivo, antipsicótico o bajo el tratamiento de ambos. Realizar las comparaciones ad hoc pertinentes al estudio.

5. Identificar predictores independientes de hiperprolactinemia en pacientes psiquiátricos bajo tratamiento antidepresivo, antipsicótico o bajo el tratamiento de ambos.

3.2 Justificación.

El Instituto Nacional de Psiquiatría es un centro nacional de referencia que atiende a pacientes psiquiátricos que se encuentran bajo el consumo de psicofármacos. Es importante contar con un registro acerca de la prevalencia de hiperprolactinemia en esta Institución, así como las características sociodemográficas y clínicas en este tipo de pacientes, con la intención de identificar las posibles causas de elevación de prolactina y la cual puede ser secundaria al consumo de psicofármacos o derivar de comorbilidades médicas (causas fisiológicas, enfermedades hipotálamo-hipofisarias, enfermedades sistémicas, consumo de sustancias, etc.) A la par, es importante contar con un estudio en esta población que nos permita conocer qué tipo de psicofármacos (antidepresivos y antipsicóticos) se encuentran más fuertemente asociados a hiperprolactinemia con la

intención de mejorar las decisiones médicas y el pronóstico de los pacientes, esto de acuerdo a la evidencia más sólida disponible. Ya que la presencia de hiperprolactinemia se ha asociado en hombres con presencia de disfunción eréctil, cambios en la libido y en mujeres con amenorrea, galactorrea e infertilidad. En ambos géneros se ha relacionado con presencia de osteopenia y osteoporosis. En niños se ha identificado detención en la placa de crecimiento óseo y del desarrollo. Por lo anterior resulta de importancia llevar un registro y seguimiento adecuado de los pacientes con hiperprolactinemia secundario al consumo de psicofármacos. Lo que finalmente también implicaría reducción de los gastos realizados en el sector salud, que se ven incrementados al tratar los efectos adversos médicos, salud mental y de calidad de vida derivados de la hiperprolactinemia.

3.3 Pregunta de investigación.

Pregunta de investigación principal.

¿Cuáles son las características sociodemográficas y clínicas en pacientes psiquiátricos con hiperprolactinemia que se encuentran bajo tratamiento con antipsicóticos y/o antidepresivos?

Preguntas de investigación secundaria.

¿Cuáles son las principales características sociodemográficas y clínicas que se encuentran relacionadas significativamente a elevación de prolactina en esta población de estudio?

¿El diagnóstico psiquiátrico, el tipo de tratamiento farmacológico o la dosis antipsicótica utilizada se relacionan con el rango de hiperprolactinemia?

¿Qué clase de fármaco, ya sea antidepresivo o antipsicótico es el más frecuentemente utilizado en pacientes con hiperprolactinemia y cual pudiera relacionarse con niveles más altos de prolactina?

¿Qué características comparten los pacientes con hiperprolactinemia de acuerdo al grupo de tratamiento, ya sea antipsicótico, antidepresivo o la combinación de ambos?

¿El tratamiento combinado (antidepresivo más antipsicótico) más que la monoterapia (antidepresivo o antipsicótico) pudiera relacionarse con niveles más altos de prolactina?

¿Qué tipo de síntomas relacionados con hiperprolactinemia de acuerdo al género son los más prevalentes y significativos?

¿Qué diagnóstico psiquiátrico, tipo de tratamiento farmacológico o variable clínica pudiera relacionarse independientemente con hiperprolactinemia en población psiquiátrica?

3.4 Hipótesis.

3.4.1 Hipótesis general:

Hay características sociodemográficas y clínicas particulares que pueden ser descritas y relacionadas con la elevación de prolactina en población psiquiátrica.

3.4.2: Hipótesis secundarias.

El tratamiento con antidepresivo, antipsicótico o combinado se relaciona con elevación de prolactina, siendo este último el que causa mayores elevaciones de prolactina comparado con la monoterapia antidepresiva.

El diagnóstico psiquiátrico, el tipo de tratamiento farmacológico y la dosis antipsicótica se relacionan con el grado de hiperprolactinemia.

Existen medicamentos que se usan con mayor frecuencia y que de forma significativa se relacionan con mayores niveles de prolactina.

El género, la edad, las comorbilidades médicas como hipotiroidismo, hiperglucemia, hipertensión, alteraciones en los niveles de creatinina, transaminasas, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, la adherencia al tratamiento, el tipo de diagnóstico psiquiátrico y el tipo de tratamiento farmacológico se relacionan con la hiperprolactinemia, de igual modo de acuerdo al género se reportan diferentes síntomas relacionados con esta.

3.5 Diseño: Se trata de un estudio observacional, transversal, comparativo y retrospectivo.

3.6 Criterios de inclusión y de exclusión.

-Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 15 años.
- Pacientes que cuenten con expediente físico y con la presencia de al menos un diagnóstico psiquiátrico, en tratamiento con antidepresivo, antipsicótico o tratamiento con ambos, así como la dosis especificada en el expediente del antipsicótico utilizado.
- Pacientes con por lo menos un registro por laboratorio de prolactina >20 ng/ml en hombres y >25 ng/ml en mujeres.
- Pacientes con reporte de hiperprolactinemia por laboratorio, que a la par contarán con el hallazgo de adenoma hipofisario por resonancia magnética y que también se encontraran en consumo de psicofármacos.
- Pacientes con registro de hiperprolactinemia ya sea asintomáticos o que hayan evidenciado galactorrea, amenorrea, infertilidad, disminución de la libido sexual, disfunción eréctil, aumento de peso, fatiga, cefalea, mialgias.

-Criterios de exclusión:

- Todos aquellos pacientes sintomáticos que erróneamente se hayan reportado con hiperprolactinemia cuando en el registro de laboratorio no se pudiera evidenciar dicha elevación hormonal.
- Todos aquellos pacientes que aún con la presencia de hiperprolactinemia evidenciada por laboratorio no contarán con por lo menos un diagnóstico

psiquiátrico y no estuvieran en tratamiento con algún tipo de psicofármaco, ya sea antidepresivo, antipsicótico o la combinación de ambos.

3.7 Definición de variables y unidades de medida.

TIPO DE VARIABLE	CARACTERÍSTICAS DE LA VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN
Sociodemográficas:		
Edad al momento de la toma de muestra	Dimensional	Años
Edad	Dimensional	Años
Género	Nominal dicotómica	Femenino o masculino.
Número de embarazos	Dimensional	Número entero, ejemplo: 0, 1, 2, 3 embarazos.
Clínicas:		
Valor de prolactina	Dimensional y dependiente	ng/ml
Rango de hiperprolactinemia	Nominal dicotómica	Mayor o menor a 100 ng/ml
Hallazgo de adenoma hipofisario	Nominal dicotómica.	Presente, ausente.
Hipotiroidismo	Nominal dicotómica	Presente, ausente.
Hiperglucemia	Nominal dicotómica Definida como glucosa > 100 mg/dl	Presente, ausente
Glucosa	Dimensional	mg/dl
Duración del tratamiento.	Dimensional	Meses
Índice de masa corporal (IMC)	Dimensional	Kg/m ²
Peso	Dimensional	Kg
Alteraciones en el peso	Nominal dicotómica Definida como IMC >25 Kg/m ²	
Hipertensión	Nominal dicotómica Definiendo la TA normal como menor a	Presente, ausente

	120/80 mmHg	
Alteraciones en los niveles de creatinina	Nominal dicotómica Definida la falla renal como una creatinina de valor > 0.9 mg/dl	Presente, ausente
Hipercolesterolemia	Nominal dicotómica Definida como niveles de colesterol > 200 mg/dl o valores de LDL > 150 mg/dl	Presente o ausente
Hipertrigliceridemia.	Nominal dicotómica Se define hipertrigliceridemia como valor de triglicéridos > 150 mg/dl	Presente o ausente
Relación AST/ALT	Nominal dicotómica Se define como aumentada con un valor de (aspartato transaminasa) AST > a 48 U/L y valor de (alanina transaminasa) ALT de > a 55 U/L	Normal, aumentada.
Trastorno depresivo	Nominal dicotómica	Presente, ausente
Trastorno psicótico.	Nominal, dicotómica	Presente, ausente
Trastorno bipolar.	Nominal, dicotómica	Presente, ausente
Trastorno de ansiedad	Nominal, dicotómica	Presente, ausente
Otros diagnósticos psiquiátricos	Nominal, dicotómica	Presente, ausente
Adherencia al tratamiento.	Nominal dicotómica	Buena o mala adherencia al tratamiento
Tratamiento antidepresivo	Nominal dicotómica	Presente, ausente
Tratamiento antipsicótico	Nominal dicotómica	Presente, ausente
Tratamiento combinado	Nominal dicotómica	Presente, ausente
Dosis de antipsicótico típico	Dimensional	Dosis equivalente en mg de clorpromazina

Dosis de antipsicótico atípico	Dimensional.	Dosis equivalente en mg de clorpromazina
Medicamentos		
Risperidona	Nominal dicotómica	En tratamiento: Si, no.
Quetiapina	Nominal dicotómica	En tratamiento: Si, no.
Olanzapina	Nominal dicotómica	En tratamiento: Si, no.
Haloperidol	Nominal dicotómica	En tratamiento: Si, no.
Sulpirida	Nominal dicotómica	En tratamiento: Si, no.
Amisulprida	Nominal dicotómica	En tratamiento: Si, no.
Levomepromazina	Nominal dicotómica	En tratamiento: Si, no.
Perfenazina	Nominal dicotómica	En tratamiento: Si, no.
Aripiprazol	Nominal dicotómica	En tratamiento: Si, no.
Fluoxetina	Nominal dicotómica	En tratamiento: Si, no.
Sertralina	Nominal dicotómica	En tratamiento: Si, no.
Citalopram	Nominal dicotómica	En tratamiento: Si, no.
Escitalopram	Nominal dicotómica	En tratamiento: Si, no.
Paroxetina	Nominal dicotómica	En tratamiento: Si, no.
Venlafaxina	Nominal dicotómica	En tratamiento: Si, no.
Amitriptilina	Nominal dicotómica	En tratamiento: Si, no.
Duloxetina	Nominal dicotómica	En tratamiento: Si, no.
Clorimipramina	Nominal dicotómica	En tratamiento: Si, no.
Imipramina	Nominal dicotómica	En tratamiento: Si, no.
Desvenlafaxina	Nominal dicotómica	En tratamiento: Si, no.
Bupropion	Nominal dicotómica	En tratamiento: Si, no.
Síntomas		
Galactorrea	Nominal dicotómica	Presente, ausente
Líbido disminuida	Nominal dicotómica	Presente, ausente
Fatiga	Nominal dicotómica	Presente, ausente
Cefalea	Nominal dicotómica	Presente, ausente
Mialgias	Nominal dicotómica	Presente, ausente
Aumento de peso	Nominal dicotómica	Presente, ausente
Infertilidad	Nominal dicotómica	Presente, ausente
Amenorrea	Nominal dicotómica	Presente, ausente
Disfunción eréctil	Nominal dicotómica	Presente, ausente

Clasificación de los diagnósticos psiquiátricos y los medicamentos psicotrópicos.

Con la intención de analizar los datos, los diagnósticos psiquiátricos de los pacientes se clasificaron en cinco categorías: trastornos psicóticos primarios, trastornos bipolares primarios, trastornos depresivos primarios, trastornos de ansiedad y otros trastornos psiquiátricos. Tanto los pacientes bajo tratamiento con antipsicótico y antidepresivo, así como aquellos bajo tratamiento con ambos medicamentos se usaron en el análisis. El tratamiento combinado se definió como el uso concurrente de medicación antipsicótica y antidepresiva, por lo que se obtuvieron tres conjuntos de pacientes de acuerdo al grupo de tratamiento farmacológico. Los antipsicóticos se clasificaron en típicos o de primera generación y atípicos o de segunda generación, según el sistema anatómico terapéutico químico de la Organización Mundial de la Salud (Ivanova et al., 2010). La dosis de los medicamentos antipsicóticos se convirtieron en mg equivalentes de clorpromazina (Lehman et al., 2004; Woods, 2003).

3.8 Métodos de selección,

La prolactina se solicita de forma rutinaria en los pacientes que acuden a los diferentes Servicios de Consulta Externa o en caso de ser Hospitalizados, por lo que de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Psiquiatría del periodo comprendido del 01 de enero del 2017 al 02 de febrero del 2018, por medio del sistema Health Centre, se identificaron 300 pacientes que fueron incluidos y a los que la medición de prolactina fuera > 20 ng/ml en hombres y >25 ng/ml en mujeres. La información se extrajo de los expedientes clínicos, previa autorización de los servicios y comités correspondientes.

3.9 Materiales.

Se requirió del expediente físico de los pacientes, junto con la información contenida en el expediente electrónico, notas clínicas y de evolución, historia clínica, notas de ingreso hospitalario, notas de evolución hospitalaria y de la consulta externa. Se incluyó el reporte físico de resultados de laboratorio, durante el tiempo comprendido de la toma del psicofármaco.

3.10 Muestra.

Al final se revisaron 300 expedientes de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Psiquiatría, durante el periodo comprendido del 01 de enero del 2017 al 02 de febrero del 2018.

3.11 Procedimientos.

Se recabaron del expediente clínico de los pacientes la medición más reciente de prolactina, las características sociodemográficas, historial médico, diagnósticos psiquiátricos actuales (realizados por su psiquiatra a cargo, utilizando los criterios DSM-V) y antipsicótico o antidepresivo utilizado. Los datos se obtuvieron principalmente mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes. La información poco clara o faltante fue motivo de exclusión durante el estudio. Las variables sociodemográficas de inclusión fueron: edad, género, número de embarazos previos, tiempo y adherencia al tratamiento. Las variables clínicas de inclusión fueron peso, índice de masa corporal (kg/m^2), niveles de glucosa en (mg/dl), definiendo hiperglucemia con niveles > 100 mg/dl, niveles de creatinina, la cual se definió como alterada con niveles > 0.9 mg/dl, relación de transaminasas ALT/AST, las cuales se definieron como alteradas con niveles $>48/55$ U/L (Oh, 2011). Se incluyeron los diagnósticos médicos de hipotiroidismo, hipertensión, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, así como el hallazgo de adenoma hipofisario en aquellos pacientes con reporte de resonancia magnética craneal. Se incluyeron los síntomas de galactorrea, disminución en la libido sexual, fatiga, cefalea, mialgias, aumento de peso, infertilidad, amenorrea y disfunción eréctil, los cuales se encontraban registrados en la historia clínica o notas de evolución de los pacientes. La hiperprolactinemia se definió como niveles de prolactina en sangre superiores a 25 ng/ml en mujeres y superiores a 20 ng/ml en hombres (Chahal & Schlechte, 2008).

Los datos se almacenaron en el sistema estadístico SPSS versión 20 para su posterior análisis, realizando revisiones de la base de datos y complementación de variables (comorbilidades, datos socio demográficos, tipo de tratamiento y demás, descrito en el párrafo anterior).

3.12 Flujograma de actividades con fechas señaladas.

Etapa 1 (01.12.16 al 15.12.16)	Etapa 2 (01.01.17 al 02.02.18)	Etapa 3 (01.01.19 al 01.05.19)	Etapa 4 (01.08.19 al 28.02.20)	Etapa 5 (01.03.20 al 31.05.20)	Etapa 6 (01.03.20 al 01.08.20)
Búsqueda y selección de los expedientes: Se seleccionaron los expedientes que cumplieron con los criterios de búsqueda: "prolactina", "Hiperprolactinemia" "galactorrea" "Adenoma hipofisario"	Recolección de datos de los expedientes seleccionados en la base de datos del programa SPSS.	Análisis de los datos obtenidos: Análisis de los datos obtenidos de los expedientes por medio de la Base de Datos SPSS y su representación gráfica.	Interpretación de resultados y comparación de estos con la evidencia de otros estudios de la misma índole.	Elaboración del reporte final. Revisión de que los objetivos señalados anteriormente y su cumplimiento.	Corrección del reporte final. Presentación del reporte final. Publicación del reporte final.

3.13 Análisis estadístico.

- 1) Se realizó un análisis exploratorio de los datos para la identificación de datos atípicos o perdidos, asimetría y curtosis.
- 2) Se evaluó la distribución normal de los datos a través de las pruebas de Kolmogórov-Smirnov. Características clínicas y demográficas, Variables cualitativas: frecuencias y proporciones.
- 3) Las diferencias significativas con los niveles medios de prolactina en términos de las características sociodemográficas, clínicas, diagnósticos médicos o psiquiátricos y grupo de tratamiento farmacológico se probaron utilizando prueba t de Student para datos continuos. Las diferencias significativas de acuerdo al grado de hiperprolactinemia en términos de la dosis de antipsicótico utilizado, trastornos psiquiátricos y grupo de tratamiento farmacológico se probaron utilizando la prueba de chi-cuadrado para datos categóricos y la prueba t de Student para datos continuos. Las diferencias significativas de los niveles medio de prolactina en términos de los síntomas para ambos géneros se probaron utilizando la prueba exacta de Fisher para datos continuos. Las diferencias significativas con cada grupo de tratamiento farmacológico en términos de las

características sociodemográficas y clínicas se probaron utilizando la prueba chi-cuadrada para datos categóricos y la prueba t de Student para datos continuos.

4) Se efectuaron tres modelos de análisis de regresión logística multivariante, uno para cada grupo de tratamiento farmacológico, con la intención de establecer definitivamente alguna correlación significativa entre los niveles de prolactina, el grupo de tratamiento y las variables clínicas en estudio. La hiperprolactinemia fue la variable dependiente y las variables independientes fueron aquellas que difirieron significativamente de acuerdo al grupo de tratamiento utilizado. Todos los análisis y gráficos estadísticos se llevaron a cabo utilizando el software SPSS, Versión 20.0 para Windows (SPSS, Inc.; Chicago, IL, EE.UU.).

3.14 Aspectos éticos y de financiamiento.

Este protocolo de Estudio contó con la autorización del Comité de Ética del Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas "Salvador Zubirán" bajo el protocolo de estudio "Diagnóstico diferencial en pacientes con Hprl" (Memorándum No. SCE/0409/2017) y la Enmienda aprobada por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz" (Ref.: CEI/M/006/2020). Se contó de igual forma con las autorizaciones de los Comités de Investigación y del Comité de Tesis del INPRFM. Los procedimientos se pegaron a las normas éticas del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y a la Declaración de Helsinki. No se incluyó carta de Consentimiento informado debido a que el estudio no requirió de procedimientos o intervenciones ya que se trató de un estudio observacional. Dicho estudio no presenta riesgos para la salud de los participantes.

La información registrada en la base de datos guarda la confidencialidad de la información, ya que no se utilizaron datos personales como teléfono o domicilio. Toda la información se registró en el Sistema de Análisis SPSS 20 con el número de expediente de la Institución y previa autorización de la Coordinación de Archivo Clínico (Memorándum No. DFI/0016/2017). Los pacientes registrados en el estudio no recibieron ningún beneficio monetario. No se requirieron de recursos financieros y dicho estudio no está patrocinado por ninguna empresa o asociación, se trata de un protocolo de investigación sin fines de lucro.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

A continuación, se plantean los resultados de este estudio, iniciando por las características demográficas y clínicas de la población en estudio,

4.1 Características sociodemográficas y clínicas.

En total se revisaron 300 expedientes de pacientes tratados en el Instituto Nacional de Psiquiatría durante el año 2017. En la muestra total, los niveles medios de prolactina fueron de 68.94 ± 62.28 ng/dl con un rango de elevación de 24.50 ng/dl a 865.90 ng/dl. En relación al género, 242 (80.7%) eran mujeres y 58 (19.3%) hombres. Los niveles de prolactina fueron significativamente más altos en mujeres (71.93 ng/dl) que en hombres (56.43 ng/dl) ($p=0.02$). La edad promedio fue de 35 años con un rango de edad de los 14 a los 92 años. Dentro de las características clínicas estudiadas, la presencia de adenoma hipofisario, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y uso de antipsicótico se asociaron significativamente con niveles más altos de prolactina ($p<0.05$). Los pacientes con IMC >25 kg/m², hipotiroidismo, hiperglucemia, hipertensión y con buena adherencia al tratamiento farmacológico presentaron niveles mayores de prolactina, sin embargo, estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos. Con respecto a los diagnósticos psiquiátricos, 85 pacientes (28.3%) fueron diagnosticados con trastornos del espectro de la esquizofrenia, 142 (47.3 %) con trastorno depresivo mayor, 22 (7.3. %) con trastorno bipolar, 23 (7.6%) con trastorno de ansiedad y 28 (9.4%) tenían otros diagnósticos psiquiátricos. De los pacientes con trastorno bipolar, 11 (3.6%) se encontraban en fase de manía, 6 (2%) en fase depresiva y 2 (0.6%) en remisión de síntomas.

La **Tabla 1** muestra las características sociodemográficas y clínicas de toda la muestra además de que proporciona una comparación entre la hiperprolactinemia, las variables clínicas, comorbilidades médicas, el diagnóstico psiquiátrico y el tratamiento farmacológico recibido. Con respecto al tratamiento farmacológico 235 (78.3 %) pacientes consumían antidepresivos, 214 (71.3 %) consumían antipsicóticos y 149 (49.7%) se encontraban en tratamiento combinado (antipsicótico + antidepresivo), lo anterior también se esquematiza en la **Figura 1A**. Del subgrupo de pacientes en tratamiento con antipsicótico 45 (21.2%) de ellos consumía antipsicóticos típicos o de primera generación, 153 (71.4%) antipsicóticos atípicos o de segunda generación y 16 (7.4%) ambos tipos de antipsicóticos. El uso de antipsicóticos se asoció significativamente con niveles más altos de prolactina ($p=0.05$), no así el uso de tratamiento antidepresivos o e tratamiento combinado **Figura 1B**.

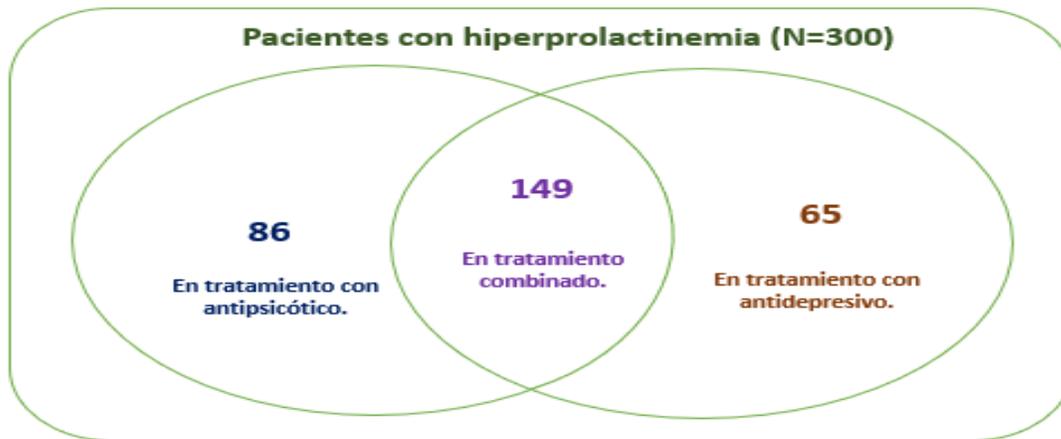
Tabla 1. Datos sociodemográficos y clínicos de los pacientes psiquiátricos con hiperprolactinemia.

Edad	N=300 (%)	Media (PRL)	DE	p-value	t/test	CI (lower)	CI (upper)
<18 años	15 (5)	46.93	21.94	0.14	-1.40	33.55	36.60
>18 años	285 (95)	70.09	63.50				
Género							
Hombre	58 (19.3)	56.43	31.10	0.02	-2.06	-8.11	63.94
Mujer	242 (80.7)	71.93	67.35				
Peso							
IMC <25 kg/m ²	161 (53.7)	55.97	35.09	0.24	0.98	-13.07	39.09
IMC >25 kg/m ²	139 (46.3)	69.98	64.03				
Adenoma							
Ausente	124 (41.3)	68.00	44.28	0.00	-2.55	-51.04	-6.47
Presente	20 (6.7)	96.76	60.54				
Hipotiroidismo							
Ausente	216 (72)	64.25	41.02	0.17	-1.53	-20.14	2.51
Presente	71 (23.7)	73.06	45.14				
Hiperglucemia							
Glucemia < 100 mg/dl	235 (78.3)	69.50	67.47	0.40	-0.29	-19.79	14.61
Glucemia >100 mg/dl	65 (21.7)	66.91	38.33				
Hipertensión							
Ausente	235 (78.3)	67.77	65.82	0.87	-0.61	-22.57	11.81
Presente	65 (21.7)	73.15	47.52				
Creatinina alterada							
Ausente	293 (97.7)	69.04	62.94	0.36	0.18	-42.45	51.45
Presente	7 (2.3)	64.54	21.84				
Relación AST/ALT							
Sin aumento	261 (87)	70.08	65.05	0.18	0.82	-12.25	29.85
Aumentada	39 (13)	61.28	38.67				
Hipercolesterolemia							
Ausente	239 (79.7)	65.03	65.03	0.01	-2.16	-36.70	-1.75
Presente	61 (20.3)	84.25	84.25				
Hipertrigliceridemia							
Ausente	203 (67.7)	64.19	41.00	0.02	-1.91	-29.73	0.39
Presente	97 (32.3)	78.86	91.63				
Adherencia al Tx							
Buena adherencia	25 (8.3)	59.59	33.73	0.23	-0.85	-40.46	16.03
Mala adherencia	207 (69)	71.80	70.62				
Trastorno psicótico							
Ausente	215 (71.7)	66.81	69.01	0.62	-0.93	-23.19	8.21
Presente	85 (28.3)	74.30	40.39				
Trastorno depresivo							
Ausente	158 (52.7)	68.72	41.18	0.28	-0.06	-14.66	13.73
Presente	142 (47.3)	69.18	79.60				
Trastorno bipolar							
Ausente	278 (92.7)	69.00	63.55	0.65	0.06	-26.25	28.12
Presente	22 (7.3)	68.07	44.25				
Tx con antidepressivo							
Sin tratamiento	65 (21.7)	76.16	46.45	0.69	1.05	-7.95	26.39
Con tratamiento	235 (78.3)	66.94	65.93				
Tx con antipsicótico							
Sin tratamiento	86 (28.7)	55.93	34.35	0.05	-2.39	-33.76	-2.69
Con tratamiento	214 (71.3)	74.16	69.84				
Tx combinado							
Sin tratamiento	151 (50.3)	64.64	41.11	0.20	-1.20	-22.79	5.49
Con tratamiento	149 (49.7)	73.29	78.01				

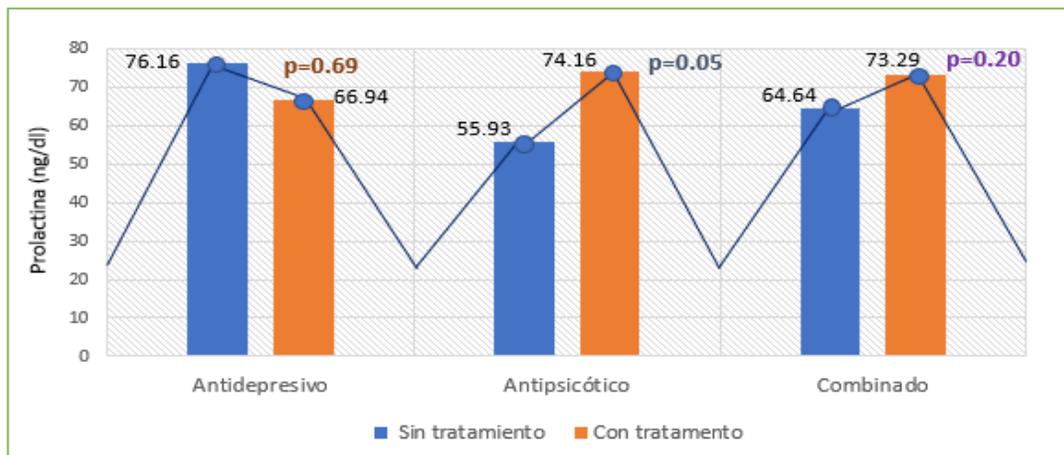
Tx; tratamiento; DE, Desviación estándar; PRL, prolactina ng/ml t-test, t de student independiente; CI, intervalo de confianza al 95%.

Figura 1. Tipo de tratamiento farmacológico y niveles de prolactina.

1A. Distribución en conjuntos por tipo de tratamiento.



1B. Niveles de prolactina por tipo de tratamiento.



En la **Figura 1A** se esquematiza el conjunto total de la muestra (N=300) y los grupos de tratamiento farmacológico. Los pacientes en tratamiento con antidepresivo suman en total 235 (78.3%), los pacientes en tratamiento antipsicótico suman en total 214 (71.3%) y los pacientes en tratamiento combinado 149 (49.7%).

En la **Figura 1B** representa el nivel medio de elevación de prolactina de acuerdo al tipo de tratamiento utilizado. Apreciándose un aumento en los niveles medios de prolactina en aquellos pacientes en ausencia de tratamiento antipsicótico en comparación con aquellos que se encontraban en tratamiento antipsicótico de 55.93 ng/dl a 74.16 ng/dl, siendo este hallazgo estadísticamente significativo (p=0.05).

4.2 Prevalencia por género de la sintomatología relacionada a hiperprolactinemia.

En la **tabla 2** se reporta la prevalencia de síntomas relacionados a hiperprolactinemia de acuerdo al género. El síntoma más frecuente reportado en hombres fue la cefalea (51.7%), seguido del aumento de peso (37.9%). Ninguno de los dos síntomas mostró una relación directa y significativa con hiperprolactinemia. El síntoma más frecuente reportado en mujeres fue la fatiga (55.5%), seguido de la amenorrea (42.5%). La amenorrea se relacionó de forma significativa y directa con los niveles de prolactina ($F=5.1$, $p=0.02$). En mujeres también se encontró una relación indirecta entre la presencia de mialgias y los niveles de prolactina ($F=0.02$, $p<0.02$).

Tanto en hombres como en mujeres, la hiperprolactinemia se relacionó significativamente con libido disminuida ($F4.47$, $p<0.04$, $F=7.10$, $p<0.00$). Al realizar el análisis comparativo de las alteraciones en la libido en hombres y mujeres con hiperprolactinemia, se reportó una mayor frecuencia de libido disminuida en mujeres (84.7%) en comparación con hombres (15.3%), siendo este hallazgo estadísticamente significativo ($\chi^2=13.12$, $p<0.01$).

Tabla 2. Diferencias por género de la prevalencia de los síntomas relacionadas a hiperprolactinemia.

Síntomas	Hombres					Mujeres				
	N= 58 (%)	Media (PRL)	DE	F	p-value	N=242 (%)	Media (PRL)	DE	F	p-value
Galactorrea										
Presente	3 (5)	54.19	10.85	1.20	0.27	42 (17.3)	77.37	45.37	0.08	0.56
Ausente	55 (95)	56.55	31.88			200 (82.7)	70.79	70.79		
Libido disminuida										
Presente	21 (36.2)	52.83	17.68	4.47	0.04	37 (15.2)	86.46	137.12	7.10	0.00
Ausente	37(63.8)	59.95	36.76			205(84.8)	67.79	43.99		
Fatiga										
Presente	33(56.8)	62.64	36.47	2.51	0.11	135(55.5)	70.10	78.21	0.89	0.63
Ausente	25(43.2)	48.23	20.02			107(44.5)	74.24	50.71		
Cefalea										
Presente	3(51.7)	49.67	49.67	1.89	0.17	81(33.4)	75.57	97.74	1.93	0.16
Ausente	55(48.3)	55.80	56.80			161(66.6)	70.10	45.24		
Mialgias										
Presente	17(29.3)	54.39	19.58	1.95	0.16	64(26.4)	60.47	36.47	4.83	0.02
Ausente	41(70.7)	57.28	34.97			178(73.6)	76.05	75.09		
Aumento de peso										
Presente	22(37.9)	55.86	42.88	1.62	0.20	89(36.7)	79.31	94.26	1.66	0.19
Ausente	36(62.1)	56.78	21.72			153(63.3)	67.64	44.70		
Infertilidad										
Presente	2(3.4)	69.13	31.58	0.00	0.94	23(9.5)	78.63	47.55	0.25	0.61
Ausente	56(96.6)	55.98	31.28			219(90.5)	71.23	69.15		
Amenorrea										
Presente						103(42.5)	82.67	90.57	5.41	0.02
Ausente						139(57.5)	63.97	41.34		
Disfunción eréctil										
Presente	7(12.06)	56.79	22.52	0.22	0.63					
Ausente	50(87.94)	56.58	32.58							

PRL, prolactina; DE, desviación estándar; F, Prueba exacta de Fisher.

4.3 Comparación de los rangos de hiperprolactinemia entre los diagnósticos psiquiátricos, tipo de tratamiento y dosis de psicofármaco utilizado.

En la **tabla 3** se agrupan a los pacientes con prolactina < 100 ng/ml. Los pacientes con hiperprolactinemia mayor a 100 ng/ml, usaron una dosis media de antipsicótico típico de 33.23 mg equivalente a mg de clorpromazina, en comparación con los pacientes que tenían hiperprolactinemia menor a 100 ng/ml, los cuales usaron una dosis media de antipsicótico típico de 36.9 mg equivalente a mg de clorpromazina ($t=2.38$, $p = 0.01$).

Tabla 3: Comparación de los rangos de prolactina entre los diagnósticos psiquiátricos, tipo de tratamiento y dosis de psicofármaco utilizado.

	PRL (< 100 ng/ml)		PRL (>100 ng/ml)		T-test/ Chi Square			
	Mean	DE	Mean	DE	t	p-value	CI (Lower)	CI (Upper)
Dosis antipsicótico típico	36.90	13.37	33.23	13.24	2.38	0.01	0.64	6.69
Dosis antipsicótico atípico	1.01	1.59	0.84	1.39	0.87	0.38	-0.21	.54
	n	%	n	%	X²			
Trastorno depresivo								
Ausente	128	81.0	30	19.0	0.63	0.44	0.42	1.43
Presente	120	84.5	22	15.5				
Trastorno psicótico								
Ausente	183	85.1	32	14.9	3.17	0.05	0.94	3.29
Presente	65	76.5	20	23.5				
Trastorno bipolar								
Ausente	229	82.4	49	17.6	0.22	0.44	0.21	2.59
Presente	19	86.4	3	13.6				
Trastornos ansiosos								
Ausente	227	81.9	50	18.1	1.29	0.20	0.09	1.90
Presente	21	91.3	2	8.7				
Tx antidepressivo								
Ausente	50	76.9	15	23.1	1.91	0.11	0.31	1.22
Presente	198	84.3	37	15.7				
Tx antipsicótico								
Ausente	77	89.5	9	10.5	3.96	0.03	0.99	4.63
Presente	171	79.9	43	20.1				
Tx combinado								
Ausente	127	84.1	24	15.9	0.44	0.30	0.67	2.23
Presente	121	81.2	28	18.8				

Tx, tratamiento; PRL, prolactina; DE, desviación estándar; t, t de student independiente, X², chi cuadrada.

En la prueba de chi-cuadrada se demostró que existe una relación estadísticamente significativa ($\chi^2= 3.17$, $p=0.05$) entre el nivel de hiperprolactinemia y el diagnóstico de trastorno psicótico. Por lo anterior, sólo el 14.9 % de los pacientes en ausencia de trastorno psicótico contaban con un rango de prolactina >100 ng/ml, en comparación con el 23.5%

que en presencia de trastorno psicótico contaban con un rango de prolactina >100 ng/ml. De igual forma se demostró una relación estadísticamente significativa ($\chi^2= 3.96$, $p<0.03$) entre el rango de hiperprolactinemia y el uso de tratamiento antipsicótico. Por lo anterior, sólo el 14.9% de los pacientes en ausencia de tratamiento antipsicótico contaba con un rango de prolactina >100 ng/ml, en comparación con 23.5% de los pacientes que se encontraban en tratamiento antipsicótico que contaba con un rango de prolactina >100 ng/ml.

4.4 Tipo de tratamiento farmacológico utilizado y su relación directa con hiperprolactinemia.

Con fines descriptivos, en la **Tabla 4.** se describen las frecuencias de cada uno de los diferentes fármacos antipsicóticos o antidepresivos utilizados en pacientes con hiperprolactinemia, así como la media de elevación de prolactina. Es importante aclarar que un paciente pudo haber ocupado más de un tipo de fármaco de la misma clase al momento de la medición de prolactina. La supirida y la amisulprida se asociaron de forma significativa con la elevación prolactina ($p=0.02$, $p<0.01$). La amisulprida y la sertralina fueron el antipsicótico y el antidepresivo que produjeron mayor elevación de prolactina con 112.31 ng/ml ($p<0.01$) y 72.59 ng/ml ($p=0.67$) respectivamente.

Tabla 4. Frecuencias de los fármacos utilizados y media de elevación de prolactina.

Medicamento	N = 300 (%)	Mean (PRL)	DE	p-value	t/t-test	CI (lower)	CI (upper)
Antipsicóticos							
Risperidona	83 (38.07)	77.65	48.44	0.54	1.50	-3.74	27.83
Quetiapina	45 (21.02)	70.08	124.90	0.07	0.13	-18.50	21.19
Olanzapina	30 (14.01)	69.71	44.20	0.67	0.07	-22.76	22.49
Haloperidol	20 (9.3)	73.01	46.51	0.95	0.30	-24.04	32.78
Sulpirida	19 (8.8)	99.56	46.90	0.02	2.23	3.83	61.56
Amisulprida	15 (7)	112.31	59.68	0.00	2.79	13.55	77.76
Levomepromazina	5 (2.3)	54.40	15.54	0.59	-0.52	-70.12	40.56
Perfenazina	5 (2.3)	78.75	59.43	0.72	0.35	-45.37	65.34
Aripiprazol	3(1.8)	42.60	20.52	0.46	-0.73	-97.78	44.57
Antidepresivos							
Fluoxetina	110 (46.8)	70.12	86.23	0.80	0.25	-12.83	16.57
Sertralina	43(18.2)	72.59	46.40	0.67	0.41	-15.95	24.48
Citalopram	22 (9.36)	69.03	44.10	0.10	0.99	-20.66	20.87
Escitalopram	17 (7.2)	48.44	25.56	0.16	-1.39	-52.28	8.83
Paroxetina	13 (5.5)	66.11	36.72	0.86	-0.16	-37.76	31.86
Venlafaxina	12 (5.1)	53.55	34.31	0.38	-0.87	-52.15	20.10
Amitriptilina	9(3.8)	50.90	17.39	0.37	-0.88	-60.09	22.90
Duloxetina	5(2.1)	59.01	46.82	0.72	-0.35	-65.45	45.26
Clorimipramina	5(2.1)	45.42	24.90	0.39	-0.85	-79.21	31.39
Imipramina	5(2.1)	53.45	19.77	0.57	-0.56	-71.08	39.59
Desvenlafaxina	4(1.7)	56.15	49.43	0.68	-0.51	-74.73	48.82
Bupropion	3(1.2)	42.47	10.07	0.46	-0.73	-97.91	44.43

PRL; prolactina ng/ml, **DE,** Desviación estándar; **t-test,** t de student; **CI,** intervalo de confianza al 95%.

4.5 Comparación de las características clínicas y sociodemográficas con los diferentes grupos de tratamiento.

En la **tabla 5** se representan las frecuencias y porcentajes, así como las medias y desviación estándar entre las variables sociodemográficas y clínicas con los diferentes grupos de tratamiento. Adicionalmente, se utilizó t de student independiente o chi cuadrada y valores p, indicativos de la significancia estadística entre los pacientes con hiperprolactinemia y el tipo de tratamiento. En pacientes con hiperprolactinemia bajo tratamiento con antidepresivos la edad promedio fue de 35.35 años ($t = -0.67$, $p < 0.01$) con una prolactina media de 66.94 ng/ml ($t = 0.69$, $p = 0.29$). Las mujeres reportaron antecedente de embarazo de 0.64 veces ($t = -1.40$, $p = 0.01$). El género femenino, la presencia de hipertensión, aumento en transaminasas, buena adherencia al tratamiento farmacológico, así como el diagnóstico de trastorno depresivo, trastorno bipolar, trastorno psicótico y trastorno de ansiedad se correlacionaron significativamente con el uso de antidepresivos en pacientes con hiperprolactinemia.

Los pacientes bajo tratamiento con antipsicótico tenían una edad promedio de 33.49 años ($t = 3.29$, $p = 0.05$) con una prolactina media de 74.16 ng/ml ($t = -2.30$, $p = 0.05$). Las mujeres reportaron antecedente de embarazo de 0.79 veces ($t = 2.11$, $p < 0.01$). La media de índice de masa corporal y peso fue de 25.28 kg/m² y 66.09 kg respectivamente ($t = -0.21$, $p < 0.01$; $t = -1.35$, $p < 0.01$). La duración del tratamiento fue en promedio de 14.93 meses ($t = 5.38$, $p < 0.01$). El género femenino, la presencia de adenoma hipofisario, hipertensión, aumento en las transaminasas, así como el diagnóstico de trastorno depresivo, trastorno psicótico y trastorno bipolar se correlacionaron significativamente con el uso de antipsicóticos en pacientes con hiperprolactinemia.

En pacientes bajo tratamiento combinado la edad promedio fue de 33.23 años ($t = 2.38$, $p = 0.01$), con una prolactina media de 73.29 ng/ml ($t = 1.20$, $p = 0.23$). La duración del tratamiento fue en promedio de 15.08 meses ($t = 3.22$, $p = 0.00$). La presencia de adenoma hipofisario, alteraciones en niveles de creatinina, aumento en las transaminasas, así como el diagnóstico de trastorno bipolar se correlacionaron significativamente con el uso de tratamiento combinado en pacientes con hiperprolactinemia.

Tabla 5. Comparación entre los diferentes tipos de tratamiento y las características sociodemográficas y clínicas de pacientes psiquiátricos con hiperprolactinemia.

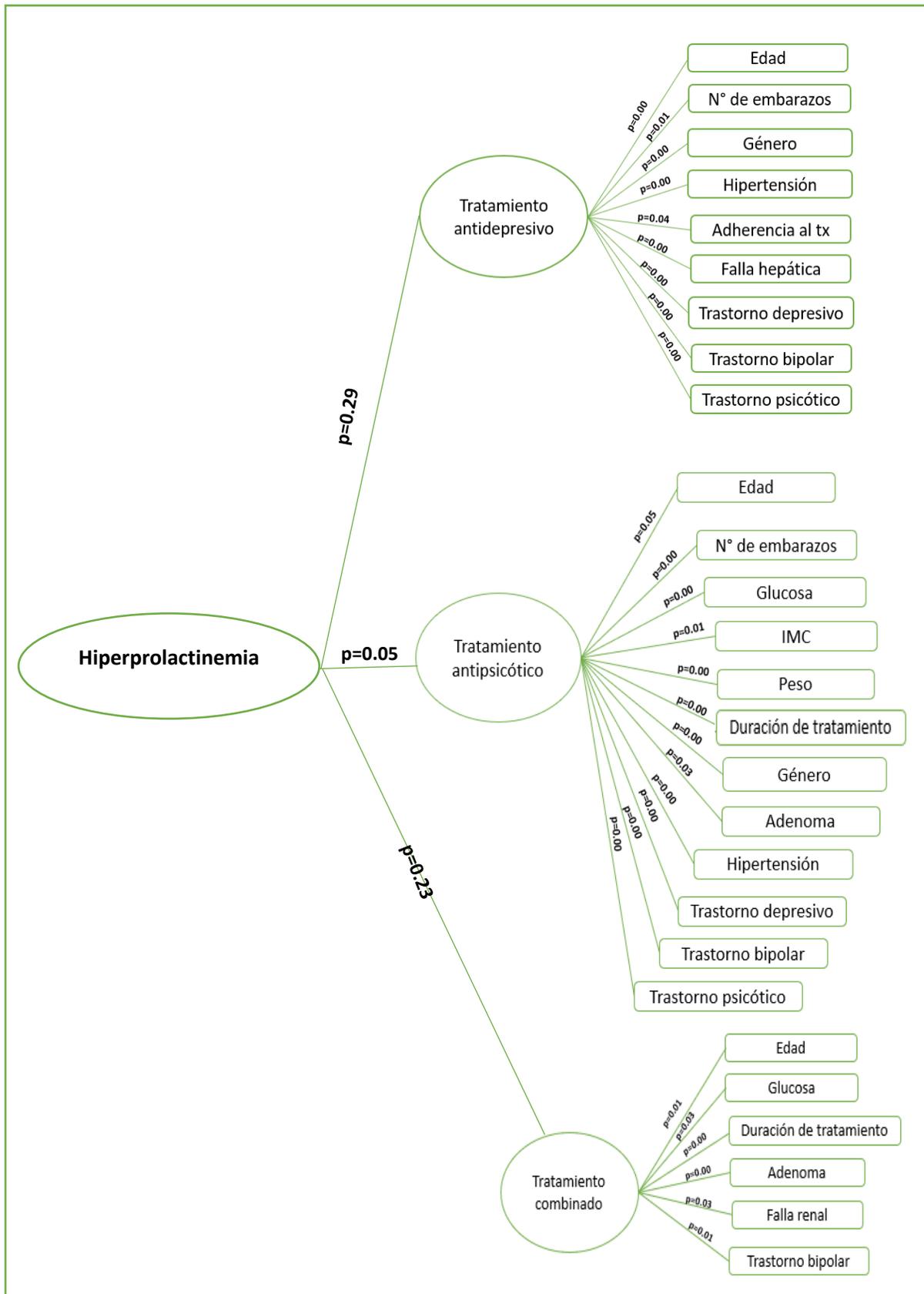
	Tratamiento antidepresivo			Tratamiento antipsicótico			Tratamiento combinado		
	Media, DE	t	p-value	Media, DE	t	p-value	Media, DE	t	p-value
Edad (años)	35.35, 14.21	-0.67	0.00	33.49, 12.33	3.29	0.05	33.23, 13.24	2.38	0.01
N° de Embarazos	.99, 1.57	-1.40	0.01	0.79, 1.30	2.11	0.00	0.84, 1.39	0.87	0.38
Glucosa	97.55, 58.09	-1.01	0.31	91.75, 17.04	2.23	0.00	92.42, 18.81	1.17	0.03
IMC (kg/m²)	25.09, 5.70	0.85	0.39	25.28, 5.06	-0.21	0.01	25.07, 5.05	0.51	0.60
Peso (kg)	64.87, 16.03	0.94	0.34	66.09, 13.736	-1.35	0.00	73.29, 78.01	1.20	0.20
Duración de tx.	24.56, 42.14	-1.79	0.07	14.93, 25.36	5.38	0.00	15.08, 24.26	3.22	0.00
prolactina (ng/ml)	66.94, 65.93	0.69	0.29	74.16, 69.84	-2.30	0.05	73.29, 78.01	1.20	0.23
	n, %	X²		n, %	X²		n, %	X²	
Genero									
Femenino	197, 81.4	6.95	0.00	51, 87.9	9.68	0.00	118, 48.8	.411	0.31
Masculino	38, 65.5			163, 67.4			31, 53.4		
Adenoma									
Ausente	92, 74.2	1.72	0.18	101, 81.5	4.69	0.03	59, 55.6	8.75	0.00
Presente	12, 60.0			12, 60.0			4, 20.0		
Hipertensión									
Cifras <120/80	175, 74.5	9.54	0.00	178, 75.7	10.32	0.00	118, 50.2	0.12	0.71
Cifras >120/80	6, 92.3			36, 55.4			31, 47.7		
Adherencia al tx.									
Mala adherencia	9, 36	3.97	0.04	18, 72.0	0.50	0.31	9, 36.0	0.04	0.47
Buena adherencia	118, 57			162, 78.3			118, 57.0		
Creatinina alterada									
Creatinina (<0.9)	147, 50.2	1.27	0.25	211, 72.0	2.84	0.10	147, 50.2	3.97	0.03
Creatinina (>0.9)	2, 28.6			3, 42.9			2, 28.6		
↑ transaminasas									
ALT/AST (< 48/55 U/L)	211, 80.8	7.45	0.00	185, 86.4	0.20	0.40	135, 51.7	3.40	0.06
ALT/AST (> 48/55 U/L)	24, 61.5			29, 9.7			14, 35.9		
Trastorno depresivo									
Ausente	97, 61.4	56.44	0.00	137, 86.7	38.59	0.00	76, 48.1	0.32	0.64
Presente	138, 97.2			77, 54.2			73, 51.4		
Trastorno bipolar									
Ausente	230, 82.7	43.25	0.00	130, 60.5	43.82	0.00	144, 51.8	6.89	0.01
Presente	5, 22.7			84, 98.8			5, 22.7		
Trastorno psicótico									
Ausente	189, 87.9	40.97	0.00	192, 69.1	9.54	0.00	104, 48.4	0.50	0.52
Presente	46, 54.1			22, 100			45, 52.9		
Trastorno ansiedad									
Ausente	212, 76.5	6.89	0.00	200, 72.2	1.33	0.17	135, 48.7	1.25	0.26
Presente	23, 100			14, 60.9			14, 60.9		

Tx, tratamiento; DE, Desviación estándar; t, t de student independiente; X², chi cuadrada, %, porcentaje.

4.6 Modelos de regresión multivariable.

De aquellas variables que en los análisis bivariados resultaron significativas en cada grupo de tratamiento farmacológico, sirvieron de base para la construcción de los modelos de análisis de regresión multivariable. La **figura 3** esquematiza la construcción de los tres modelos de análisis multivariable resultantes.

Figura 3. Modelos de regresión multivariable para Hiperprolactinemia.



En la **tabla 6** se muestran los resultados del análisis de regresión multivariable, en donde la hiperprolactinemia en pacientes con tratamiento combinado se asoció independientemente con la presencia de adenoma hipofisario (B=26.73, p=0.05). Este modelo representó un máximo del 6 % de la varianza de la hiperprolactinemia ($R^2=0.06$). La hiperprolactinemia en pacientes con tratamiento antipsicótico se asoció independientemente con la presencia de adenoma hipofisario (B=31.09, p=0.02) y el diagnóstico de hipertensión (B=25.63, p=0.05). Este modelo representó un máximo del 5% de la varianza de la hiperprolactinemia ($R^2=0.05$). La hiperprolactinemia en pacientes con tratamiento antidepresivo, no se asoció de forma independiente con ninguna variable sociodemográfica o clínica de estudio. La hiperprolactinemia en presencia de cualquier tipo de tratamiento, se asoció de forma independiente con el uso de antipsicóticos típicos (B =36.68, p <0.00).

Tabla 6. Correlaciones sociodemográficas y clínicas asociadas de forma independiente con hiperprolactinemia en toda la muestra (N=300). Análisis de regresión múltiple por cada tipo de tratamiento.

	Unstandard Coefficient					95% CI		
	R ²	F (df)	B	SE	T	p-value	CI (lower)	CI (upper)
Modelo 1								
Tratamiento antidepresivo	0.028	0.549 (9)	-14.75	18.59	0.58	0.42	-51.45	21.95
Edad			-0.39	0.492	0.76	0.42	-1.36	0.57
Nº de embarazos			-1.22	4.15	0.87	0.76	-9.41	6.96
Duración del tx.			0.00	0.16	0.95	0.99	-0.32	0.32
Hipertensión			13.54	14.95	0.85	0.36	-15.96	43.07
Adherencia al tx			10.38	18.60	0.95	0.57	-26.34	47.10
Trastorno depresivo			16.06	15.91	0.48	0.31	-15.34	47.47
Trastorno Bipolar			9.60	19.60	0.44	0.20	-13.70	63.71
Trastorno psicótico			25.06	25.97	0.54	0.71	-41.67	60.87
Modelo 2								
Tratamiento antipsicótico	0.05	1.16(12)	23.11	11.05	0.69	0.03	1.32	44.90
Edad			-0.24	0.38	0.71	0.52	-1.00	0.51
Nº de embarazos			-1.12	3.25	0.78	0.73	-7.54	5.29
Hiperglucemia			-0.00	0.07	0.91	0.91	-0.16	0.14
IMC			1.84	1.50	0.23	0.22	-1.11	4.80
Peso			-0.58	0.54	0.23	0.28	-1.66	0.49
Duración del tx			-0.00	0.11	0.83	0.98	-0.22	0.22
Adenoma hipofisario			31.09	13.88	0.91	0.02	-11.13	3.13
Hipertensión			25.63	13.03	0.83	0.05	-5.80	38.33
Trastorno depresivo			9.13	12.42	0.48	0.46	-15.34	33.61
Trastorno psicótico			16.16	15.33	0.46	0.29	-14.05	46.38
Trastorno Bipolar			-0.96	20.01	0.64	0.96	-40.40	38.48
Modelo 3								
Tratamiento combinado	0.061	1.26 (7)	5.10	8.47	0.86	0.54	-11.66	21.86
Edad			0.29	0.34	0.85	0.39	-0.38	0.98
Glucosa			-0.04	0.13	0.68	0.73	-0.32	0.22
Tiempo de latencia			-0.09	0.11	0.67	0.43	-0.32	0.13
Adenoma hipofisario			32.91	12.82	0.79	0.01	7.55	58.28
Falla renal			-4.60	34.46	0.95	0.89	-72.75	63.25
Trastorno Bipolar			1.46	12.47	0.92	0.90	-23.10	26.04

Tx, tratamiento; R², coeficiente de correlación múltiple; F, Prueba exacta de Fisher, B, coeficiente de regresión, SE, error tipificado; T, tolerancia, CI, intervalo de confianza.

En la **figura 4** se representa la varianza de cada modelo de acuerdo al tipo de tratamiento utilizado.

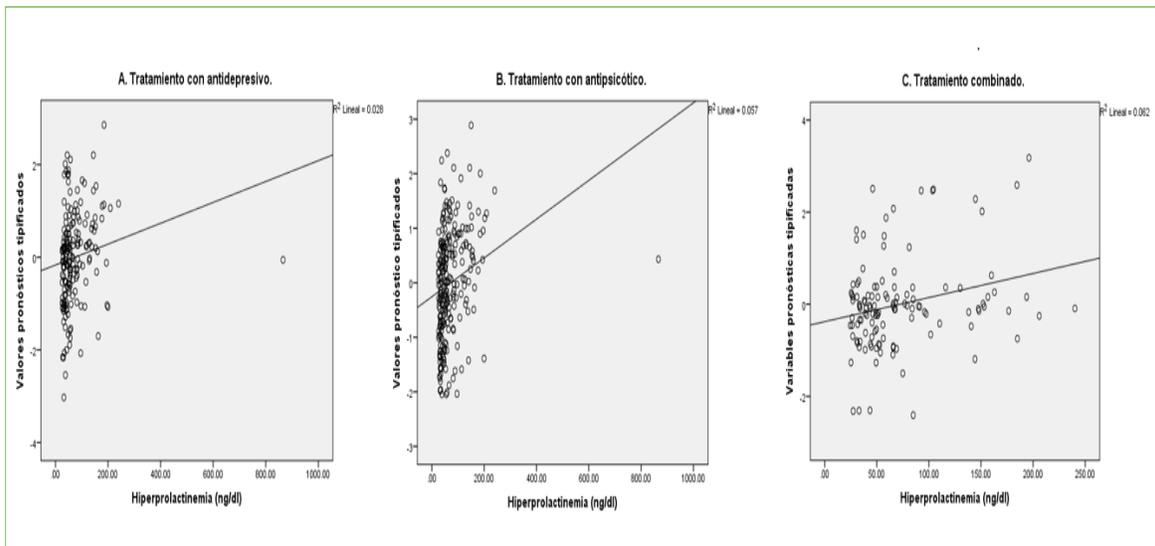


Figura 4. Coeficiente de correlación múltiple con respecto a la hiperprolactinemia entre las variables pronósticas sociodemográficas y clínicas.

El **modelo A** se representa al grupo sometido con tratamiento antidepresivo y la elevación de prolactina. Al conjuntar las variables sociodemográficas y clínicas significativas, el modelo logró explicar el 2% de la varianza total de hiperprolactinemia ($R^2=0.028$), sin encontrar alguna variable que se asociará de forma independiente con hiperprolactinemia.

El **modelo B** representa al grupo sometido con tratamiento antipsicótico, encontrándose como predictores independientes a hiperprolactinemia la presencia de adenoma hipofisario e hipertensión y explicando junto con el resto de variables sociodemográficas y clínicas significativas un 5% de la varianza de hiperprolactinemia ($R^2=0.057$). En este modelo la variable con mayor peso predictivo fue adenoma hipofisario ($B=31.09$)

El **modelo C** representa al grupo bajo tratamiento combinado, en donde nuevamente la presencia de adenoma hipofisario se correlacionó de forma independiente con hiperprolactinemia, logrando en conjunto con el resto de variables sociodemográficas y clínicas significativas explicar un 6% de la varianza de hiperprolactinemia ($R^2=0.057$). En este modelo la variable con mayor peso predictivo fue nuevamente adenoma hipofisario ($B=32.91$).

CAPITULO VI: DISCUSIÓN.

Los hallazgos de este estudio de acuerdo al **género** fue que las mujeres presentaron significativamente niveles medios de prolactina más altos que los hombres, en una proporción 4 a 1. Esto es relevante, debido a que se ha reportado que la prevalencia de hiperprolactinemia en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar de acuerdo al género es de hasta un 40% mayor en mujeres que en hombres (Bushe & Shaw, 2007; Holt, 2008). La prevalencia de hiperprolactinemia puede aumentar cuando los pacientes psiquiátricos se encuentran hospitalizados, siendo esta de hasta un 56.8% en mujeres y 43.2% en hombres (Wang et al., 2014). También se ha demostrado que las mujeres tienen elevaciones de prolactina significativamente mayores que los hombres durante el tratamiento antipsicótico crónico a dosis equivalentes (Smith, Wheeler, Murray, & O'Keane, 2002), lo que puede estar en concordancia con nuestros resultados, aunque las dosis de medicación no fueron equivalentes para ambos géneros.

Un estudio realizado en Arabia Saudita donde se reportó la prevalencia de hiperprolactinemia en pacientes psiquiátricos con consumo de psicofármacos no detectó diferencias de género en la prevalencia de hiperprolactinemia (Alosaimi et al., 2018). Estas diferencias entre los estudios pueden deberse al punto de corte que utilizan para definir hiperprolactinemia en ambos sexos y al sesgo de selección en los participantes al mostrar síntomas francos de hiperprolactinemia. Finamente se hipotetiza que estas diferencias de género pueden relacionarse con la capacidad de los estrógenos en mujeres para aumentar los niveles de prolactina en sangre y a su vez mejorar la capacidad de respuesta de las células lactotróficas a los estímulos de liberación de prolactina. Los estrógenos también pueden aumentar el número de células lactotróficas de la hipófisis anterior y actuar sobre el hipotálamo para disminuir el contenido de dopamina. (Lee & Kim, 2006; Veselinović et al., 2011).

Con respecto a la **edad**, sólo el 5% de la muestra se constituyó por pacientes menores de 18 años que al compararse con adultos, no evidenciaron diferencias significativas respecto a los niveles de prolactina. Lo anterior se encuentra en concordancia con respecto a la afirmación de que los pacientes que consumen antipsicóticos sin importar la etapa de su ciclo de vida mostrarán una respuesta similar a la elevación de prolactina y mantendrán los efectos de la hiperprolactinemia con el tiempo (Kinon, Gilmore, Liu, & Halbreich, 2003b), sin embargo tanto niños como adolescentes con hiperprolactinemia sostenida corren un mayor riesgo de disminución en la densidad y maduración ósea, así como detención del crecimiento, de igual modo, en mujeres adolescentes habrá retraso en la menarca y alteraciones menstruales más pronunciadas (Colao et al., 2000). En este mismo grupo la causa de hiperprolactinemia puede ser diferente en comparación con adultos, encontrándose en primer lugar la presencia de adenoma hipofisario y como segunda causa la producida por fármacos, por lo que se debe reducir la dosis de este o cambiarlo y en caso de persistencia de síntomas clínicos realizar estudios de imagen cerebral (Eren et al., 2019).

Las **comorbilidades médicas** que se reportaron relacionadas de forma significativa con el aumento de prolactina fueron, el hallazgo de adenoma hipofisario, seguido de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. De lo anterior, adquiere especial atención la presencia de adenoma hipofisario en esta muestra, que reportó una prevalencia de 6.7%, mayor a lo encontrado en población general la cual llega a ser de 1 en 865 hasta 2,688 adultos y mucho mayor a lo encontrado en prolactinomas que va de 50 por 100,000 en la población (Chanson & Maiter, 2019; Mark E. Molitch, 2017). Desafortunadamente no hay estudios que reporten la prevalencia de adenomas hipofisarios en población psiquiátrica; sin embargo, en esta muestra, la presencia de adenoma hipofisario también produjo un aumento casi del 30% de prolactina comparado con los pacientes en ausencia de este, siendo estos hallazgos significativos ($p < 0.01$), lo que puede convertirse en un gran reto clínico, tanto para el abordaje en la identificación de la causa real de hiperprolactinemia y su tratamiento, lo cual se discutirá más adelante.

Los pacientes en tratamiento con psicofármacos, en especial antipsicóticos mostrarán también un riesgo aumentado de **dislipidemia**, en donde se ha demostrado que dicho riesgo es de hasta 2-3 veces mayor para hipercolesterolemia y 2.3 veces mayor para hipertrigliceridemia (Saari et al., 2004). De igual forma los pacientes con hiperprolactinemia secundario a prolactinomas han demostrado niveles más altos de colesterol total, colesterol LDL y apolipoproteína B (Berinder, Nyström, Höybye, Hall, & Hulting, 2011; Krysiak, Szkróbka, & Okopień, 2019). Lo que adquiere gran relevancia debido a que se ha planteado que la hiperprolactinemia podría ser un factor predisponente para desarrollar aterosclerosis acelerada en pacientes no tratados, mientras que el tratamiento adecuado de la hiperprolactinemia podría reducir los factores de riesgo de aterosclerosis, mortalidad cardiovascular y por todas las causas (Serri et al., 2006). Sin embargo, no existen estudios que evalúen si la hiperprolactinemia derivada del uso de psicofármacos tiene una influencia directa sobre el metabolismo de los lípidos y predisponga un aumento en la prevalencia de dislipidemia.

Con respecto al **riesgo metabólico**, se corroboró que niveles más altos de prolactina fueron observados en pacientes con alteraciones metabólicas, IMC > 25 kg/m² o glucosa > 100 mg/dl, aunque estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos. De igual modo, lo anterior sigue un doble eje relacional; en primer lugar, el tratamiento con psicofármacos en los que destacan clozapina, olanzapina y risperidona, así como antidepresivos de diferente clase culminan en un aumento significativo de peso y alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos. (Musil, Obermeier, Russ, & Hamerle, 2015; Serretti & Mandelli, 2010). A lo que puede sumarse el efecto de la hiperprolactinemia sobre la función metabólica, ya que su presencia se encuentra relacionada con aumento en las cifras de glucosa, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia (Yavuz et al., 2003), siendo esta última, atribuida a la sensibilidad alterada de la insulina en los tejidos diana inducida por la prolactina (Schernthaner, Prager, Punzengruber, & Luger, 1985). Finalmente la hiperprolactinemia

crónica puede derivar en un aumento en el peso corporal y un aumento en la prevalencia de obesidad en pacientes bajo consumo de psicofármacos (Bhuvanewar, Baldessarini, Harsh, & Alpert, 2009; Greenman, Tordjman, & Stern, 1998). Es importante mencionar que se ha estudiado el uso de metformina como tratamiento emergente en pacientes con hiperprolactinemia ya que se ha asociado con una disminución significativa de esta hormona, una mejoría en los síntomas y en la función metabólica (Zheng et al., 2017).

El **hipotiroidismo** también fue una variable de interés en este estudio, ya que los pacientes con esta condición, mostraron cifras más altas de prolactina. A la par, en esta muestra se reportó una prevalencia de hipotiroidismo del 23.7%, que es comparable con la prevalencia de hiperprolactinemia reportada en pacientes con hipotiroidismo primario y que puede llegar a ser de hasta un 42.4% (Notsu, Ito, Furuya, Ohguni, & Kato, 1997). Aunque estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos, se debe recordar que el hipotiroidismo per se, puede ser una causa directa de elevación de prolactina, ya que ambas hormonas pueden compartir una vía de estimulación común por medio de la TRH (hormona liberadora de tirotrópina) (Honbo et al., 1978). Se desconoce si los pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo en este estudio ya estaban en tratamiento de sustitución hormonal, sin embargo es importante resaltar que una TSH (tirotrópina) mayor a 7.51 ml U/ml en pacientes psiquiátricos bajo consumo de psicofármacos y con síntomas de hipotiroidismo, deberán iniciar tratamiento de esta condición independientemente de la suspensión del psicofármaco (Sharma, Sharma, Gadpayle, & Dutta, 2016). De igual modo, el hipotiroidismo primario puede inducir un incremento de prolactina en hasta 90 ng/ml, la cual será menor comparado con el aumento de prolactina producida por neurolépticos, informándose también que el tratamiento del hipotiroidismo puede normalizar los niveles de prolactina aún en pacientes con consumo de estos medicamentos (Raber, Gessl, Nowotny, & Vierhapper, 2003). Una de las repercusiones clínicas más importantes del aumento en los niveles de TSH e hiperprolactinemia en pacientes con esquizofrenia y tratados con medicación antipsicótica convencional, será la disfunción sexual (Y. Zhang et al., 2018).

La **hipertensión arterial** fue otra comorbilidad médica en este estudio relacionada con los niveles de prolactina, sin embargo, no alcanzó significancia estadística comparándose sólo con los niveles medios de esta hormona. La prevalencia de hipertensión en esta muestra fue de 21.7%, que puede ser comparable con la prevalencia informada en población adulta mexicana que es del 25.5% y menor a la prevalencia reportada en pacientes con esquizofrenia, que es del 30.5% (Campos-Nonato, Hernández-Barrera, Pedroza-Tobías, Medina, & Barquera, 2018; Sugai et al., 2016). Es importante resaltar que la medicación antipsicótica ó antidepressiva también tiene efectos sobre el aumento de la presión arterial debido al antagonismo del receptor alfa 2 adrenérgico y su repercusión sobre el sistema renina angiotensina aldosterona o el sistema nervioso simpático, así como también se ha reportado un aumento en la prevalencia de hipertensión en adultos que usan antidepressivos como los inhibidores de la recaptura de serotonina/noradrenalina y antidepressivos

tricíclicos (Crookes, Demmer, Keyes, Koenen, & Suglia, 2018; Gonsai, Amin, Mendpara, Speth, & Hale, 2018). Sin embargo, uno de los vínculos de mayor interés para este estudio es el que tiene la prolactina sobre la hipertensión, en donde se ha descrito que la primera ejerce efectos relacionados con la patogénesis de la segunda, al correlacionarse positivamente y documentándose que en mujeres posmenopáusicas un nivel de prolactina superior a 8.0 ng/ml es 100% sensible para predecir hipertensión y tiene un riesgo relativo de 1.31 para esta condición. (Georgiopoulos et al., 2009; L. Zhang, Curhan, & Forman, 2010)

La prevalencia de **diagnósticos psiquiátricos** en este estudio fue en orden descendente: Trastorno Depresivo Mayor (47.3%), Trastornos psicóticos (28.3%), Trastornos de ansiedad (9.4%) y Trastorno Bipolar (7.6%). Aunque los primeros dos diagnósticos se relacionaron con niveles medios de prolactina más altos, ninguno de los anteriores alcanzó significancia estadística. Sin embargo, un 23.5% de pacientes con Trastorno psicótico presentaron un nivel de prolactina > 100 ng/ml, en comparación con el 14.9% de los pacientes en ausencia de este trastorno, siendo dicha prevalencia estadísticamente significativo (X^2 3.17, $p=0.05$). La prevalencia en diagnósticos psiquiátricos, es comparable a lo encontrado en pacientes psiquiátricos árabes con hiperprolactinemia y consumo de diversos fármacos, en donde la prevalencia de hiperprolactinemia fue mayor en pacientes con diagnóstico de trastorno psicótico (45.5%) y trastorno bipolar (15.8%), pero menor entre pacientes con trastornos depresivos (13.1%) o ansiosos (9.6%), alcanzando dichos diagnósticos significancia estadística para hiperprolactinemia, a la par de informar en su análisis multivariado que el trastorno psicótico era predictor de hiperprolactinemia ($p<0.01$) (Alosaimi et al., 2018). Sus resultados, en contraste con los nuestros, tal vez se deban a que su tamaño de muestra fue tres veces mayor, todos los pacientes se encontraban hospitalizados al momento de la medición de prolactina y el estudio contaba con un grupo control sin hiperprolactinemia. Sin embargo en ambos estudios se respalda que el trastorno psicótico se asocia significativamente a niveles más altos de prolactina y aunque no todos nuestros pacientes recibieron medicación antipsicótica, hay evidencia de que incluso pacientes en un primer episodio psicótico y en ausencia de medicación pueden tener hiperprolactinemia (Aston et al., 2010).

La prevalencias de diagnósticos psiquiátricos en este estudio también fueron menores a las reportadas en pacientes psiquiátricos chinos y con uso de medicación antipsicótica, en donde se informó una frecuencia de hiperprolactinemia de 59.6% para Esquizofrenia, 53.6% para Trastorno Bipolar y 40% para Depresión Mayor (Wang et al., 2014). Las diferencias entre las categorías de diagnóstico no alcanzaron significancia estadística en su análisis multivariado al igual que nuestros hallazgos, por lo que la hiperprolactinemia probablemente no sea específica para ciertos diagnósticos psiquiátricos, sino que el tipo de tratamiento farmacológico y la dosis pueden jugar un papel más importante como predictores de elevación hormonal.

Respecto a los **síntomas relacionados a hiperprolactinemia**, de acuerdo al género, para hombres los síntomas más prevalentes fueron en orden descendente: fatiga (56.8%), cefalea (51.7%) y disminución en la libido (36.2%). A excepción de la cefalea, tanto la fatiga como la disminución en la libido se relacionaron directamente con niveles medios de prolactina más altos. De los síntomas anteriores, sólo la disminución en la libido alcanzó significancia estadística con niveles medios de prolactina de 52.83 mg/ml ($F=4.47$, $p=0.04$). Otro síntoma reportado fue la presencia de disfunción eréctil, el cual se reportó en un 12.09%, con niveles medios de prolactina de 56.79 ng/ml, pero que no se relacionó significativamente. Esto es comparable con lo informado en pacientes psiquiátricos chinos, en los cuales se estudiaron los efectos de la hiperprolactinemia sobre la calidad de vida y para el género masculino el 24.2% reportó disfunción eréctil y el 52.6% molestias relacionadas (An et al., 2016), siendo esta prevalencia mayor a lo reportado por nuestros resultados, ya que tanto la disfunción eréctil y las alteraciones en la libido sexual son síntomas poco explorados por parte del médico y poco comentados por el paciente debido a sus influencias culturales (Wentzell, 2014).

En mujeres los síntomas más prevalentes en orden de frecuencia fueron fatiga (55.5%), amenorrea (42.5%) y aumento de peso (36.7%). Tanto la amenorrea como el aumento de peso se relacionaron con niveles medios de prolactina más altos. De los síntomas anteriores, la amenorrea alcanzó significancia estadística con niveles medios de prolactina de 82.67 ng/ml ($F=5.41$, $p<0.02$). La disminución en la libido se reportó en un 15.2% y la presencia de dolor muscular o mialgias en un 26.04%, con niveles medios de prolactina de 86.46 ng/ml y 79.03 ng/ml respectivamente, siendo estos hallazgos estadísticamente significativos ($F=7.10$, $p<0.00$, $F=4.83$, $p=0.02$). Esto comparable con los informes de otros estudios, donde la frecuencia de alteraciones menstruales relacionadas a hiperprolactinemia en mujeres psiquiátricas se ha reportado en un 41% y que por cada aumento de un 1 ng/ml de prolactina puede acontecer un incremento del 1.1% de probabilidad de desarrollar alteraciones menstruales en esta población (Kinon et al., 2003b). La disminución en la libido sexual también se ha reportado hasta en un 50% de las mujeres tras cuatro semanas de inicio de tratamiento antipsicótico y con niveles medios de prolactina de 36.4 ng/ml. (Rettenbacher et al., 2010). En mujeres posmenopáusicas en tratamiento con antipsicóticos e hiperprolactinemia se ha reportado que la probabilidad del deterioro en el interés sexual puede aumentar en un 31% por cada aumento de 10 ng/ml de prolactina (Hong, Kinon, Tennant, Sniadecki, & Volavka, 2009).

Las diferencias en la frecuencia de disminución en la libido sexual fueron significativas en este estudio al comparar por ambos géneros, siendo más frecuente este síntoma en hombres que en mujeres ($X^2=13.13$, $p<0.01$). Finalmente, es importante resaltar que la disminución en la libido sexual fue reportada de forma arbitraria de acuerdo a lo registrado en los expedientes de los pacientes y no medida objetivamente por medio de cuestionarios, pero de igual forma concuerda con la literatura en el caso de pacientes con esquizofrenia y tratamiento antipsicótico, en donde un 50% de hombres y un 30% de mujeres tras haber realizado el PRSexDQ-SALSEX (Cuestionario validado para medir la disfunción sexual en pacientes psicóticos) informaron decremento de la función sexual

que conllevó pobre adherencia al tratamiento farmacológico en el 36% de los hombres y 20% de las mujeres (Montejo & Rico-Villademoros, 2008). Sin embargo, en otros casos, no se ha logrado establecer una relación directa entre la disfunción sexual y los niveles de prolactina en pacientes bajo tratamiento con antipsicóticos (Kikuchi et al., 2012).

En nuestro análisis se dividió a los pacientes en tres grupos de acuerdo al tipo de tratamiento farmacológico utilizado, en donde 78.3% se encontraban en tratamiento con antidepresivos, 71.3% en tratamiento con antipsicóticos y 49.7% bajo tratamiento combinado de ambos medicamentos. Los pacientes de estos últimos dos grupos de tratamiento presentaron niveles más altos de prolactina en comparación con los sometidos a tratamiento con antidepresivos. Finalmente, el único grupo de tratamiento que se relacionó significativamente con niveles más altos de prolactina fue el que consumió medicación antipsicótica ($p=0.05$). Lo anterior contrasta con lo encontrado en población árabe, cuya prevalencia de hiperprolactinemia fue mayor en pacientes que usaban múltiples medicamentos o uso sólo de antipsicóticos, pero menor para uso de antidepresivos. Además en su estudio, todos los grupos de tratamiento se asociaron significativamente con hiperprolactinemia, sin embargo a comparación del nuestro, ellos no informaron que grupo de tratamiento tuvo niveles de prolactina más altos (Alosaimi et al., 2018).

Con respecto a la **medicación antipsicótica** los pacientes mostraron un valor medio de prolactina de 76.16 ng/dl y niveles mayores de elevación en comparación con los pacientes en ausencia de este tratamiento, lo que fue estadísticamente significativo ($p=0.05$) y que es concordante con los hallazgos en la literatura, ya que el valor de prolactina inducida por antipsicóticos tiende a oscilar de 25 ng a 100 ng/ml, pero sin olvidar que algunos agentes pueden producir niveles de prolactina superiores a 200 ng/ml (Tewksbury & Olander, 2016). En nuestro estudio 21.2% consumía antipsicóticos típicos (haloperidol, sulpirida, levomepromazina y perfenazina), 71.4% antipsicóticos atípicos (risperidona, quetiapina, olanzapina, amisulprida y aripiprazol) y 7.4% ambos tipos de antipsicóticos. El hecho de que la prevalencia de hiperprolactinemia fuera mayor en el grupo de antipsicóticos atípicos puede justificarse debido a que se han informado las tasas más altas de hiperprolactinemia para dos medicamentos de este grupo; risperidona y amisulprida (Jurvena, de Sena, & de Oliveira, 2010; Komossa et al., 2011). Sin embargo, parece que las diferencias de elevación de prolactina fueron independientes de la dosis, ya que los pacientes bajo el consumo de antipsicóticos típicos y con niveles de prolactina mayor a 100 ng/ml recibieron una dosis menor de medicación antipsicótica en comparación con los pacientes que reportaron niveles de prolactina menores a 100 ng/ml ($p<0.05$), lo que puede explicarse por un fenómeno de tolerancia, ya que a largo plazo los antipsicóticos de primera generación pueden producir aumento en los niveles de prolactina, pero no tan altos si es que los pacientes reciben tratamiento de forma crónica o si la dosis administrada es lo suficientemente alta (Meltzer, 1985).

En este estudio, la risperidona fue el antipsicótico de segunda generación que produjo niveles medios de prolactina más altos (77.65 mg/ml) y fue el antipsicótico más prevalente (38.07%). Los hallazgos anteriores no alcanzaron significancia estadística ($p=0.54$), pero van acorde a lo reportado en la literatura ya que la risperidona causa las elevaciones más marcadas de prolactina en comparación a cualquier otro antipsicótico de segunda generación, con una incidencia de hiperprolactinemia del 73.8% y con sólo una dosis de 2 mg/día, los niveles de prolactina media en mujeres se han reportado de 76.14 ng/ml y en hombres de 24.53 ng/ml (Kinon, Gilmore, Liu, & Halbreich, 2003a; Schooler et al., 2005). De igual modo, tanto amisulprida como sulpirida fueron los antipsicóticos que produjeron los niveles medios de prolactina más altos con 112.31 ng/ml y 99.56 ng/ml junto con una prevalencia de uso del 7% y 8.8% respectivamente. Los hallazgos anteriores fueron estadísticamente significativos ($p=0.00$, $p=0.02$). Es importante resaltar que tanto la sulpirida y la amisulprida comparten la misma estructura química benzamida, muestran un importante antagonismo selectivo de los receptores D2/D3 y cruzan menos la barrera hematoencefálica, lo que puede conferir su acción sobre el aumento de prolactina (Lin et al., 2013). En comparación con nuestros resultados, se ha encontrado una prevalencia de hiperprolactinemia en el 100% de los pacientes con consumo de amisulprida, donde dosis tan bajas como 50 mg/día producen una media de elevación de 113 ng/ml (Kopeček, Bareš, & Horáček, 2005; Paparrigopoulos, Liappas, Tzavellas, Mourikis, & Soldatos, 2007). Es de sumo interés un reporte de casos en donde se evidenció la aparición de novo de prolactinoma en tres pacientes bajo tratamiento con amisulprida e hiperprolactinemia (Akkaya et al., 2009). Aunque los estudios con sulpiride son anecdóticos resulta útil comparar que a una dosis de 100 mg/día se produce una elevación media de prolactina de 71 ng/ml (Hagen, Pedersen, Jensen, Knud, & Jensen, 1979).

Con respecto a la **medicación antidepressiva**, un 78.3% de pacientes se encontraba bajo tratamiento antidepressivo, con niveles medios de prolactina de 66.94 ng/ml. Sin embargo, los pacientes del grupo bajo tratamiento combinado (49.7%); es decir, tratamiento antipsicótico y antidepressivo, reportaron niveles medios de prolactina más altos en comparación con el grupo sólo bajo tratamiento antidepressivo. Ambos grupos de tratamiento, reportaron una prevalencia de 81.2% y 84.3% para niveles de prolactina < 100 ng/ml. Aunque estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos, contrasta con lo reportado en la literatura ya que la incidencia de síntomas derivados de la hiperprolactinemia por antidepressivos es baja, siendo de 0.07% para fluoxetina y de hasta 10% para clomipramina (Coulter & Pillans, 1995; Fowlie & Burton, 1987). Por lo anterior se asume que los antidepressivos llegan a producir hiperprolactinemia moderada (50-75 ng/ml), pero que cuando se usan en combinación con antipsicóticos pueden causar o empeorar los síntomas de hiperprolactinemia (Madhusoodanan et al., 2010).

La fluoxetina fue el antidepressivo que se consumió con mayor frecuencia (46.8%) y con niveles medios de prolactina de 70.12 ng/ml. El antidepressivo que produjo niveles medios de prolactina más altos fue sertralina con 72.59 ng/ml en el 18.2% de pacientes que lo consumieron. Aunque estos

hallazgos no fueron estadísticamente significativos, contrastan con la prevalencia de hiperprolactinemia por fluoxetina que se ha reportado sólo en un 12.5% de los pacientes y con un aumento apenas de $10.0 \pm \text{ng/ml}$ por arriba del nivel basal (Papakostas et al., 2006). En otro estudio donde se reportó hiperprolactinemia por diferentes medicamentos, sólo un 17 % fue debido a inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), siendo más frecuente por sertralina y seguido de fluoxetina (Petit, Piednoir, Germain, & Trenque, 2003). Finalmente se ha observado un riesgo 3.3 mayor de hiperprolactinemia por el uso de ISRS y 3.6 mayor para el caso de fluoxetina, sin embargo no se ha podido establecer un riesgo atribuible de hiperprolactinemia para sertralina y en algunos casos ha sido el único ISRS que no ha producido aumento en los niveles de prolactina (Coker et al., 2010). Un nivel más alto de prolactina por antidepresivos en este estudio comparado con otros, puede explicarse a que una gran proporción de pacientes usaba tratamiento con antipsicóticos a la par de que la mayoría de los reportes en la literatura que evalúan el efecto de los antidepresivos sobre la hiperprolactinemia provienen de informes de caso, con un pequeño número de sujetos y una duración relativamente corta de tratamiento, lo que genera difícil al momento de sacar conclusiones ya que estos resultados son limitados, pobremente reportados y opuestos.

Al **comparar las características clínicas y sociodemográficas** respecto a cada grupo de tratamiento se puede apreciar que en los pacientes bajo tratamiento antipsicótico se relacionó de forma significativa el género femenino y una edad promedio más joven (35.35 años). Estas características han sido representativas en pacientes con trastorno psicótico e hiperprolactinemia (Bushe & Shaw, 2007). El peso, el IMC, la hipertensión y las alteraciones en las pruebas de función hepática fueron variables que se relacionaron de forma significativa a este grupo de tratamiento, debido al probable efecto que pudiera ejercer la medicación antipsicótica sobre el metabolismo (Marwick, Taylor, & Walker, 2012; Siafis, Tzachanis, Samara, & Papazisis, 2017). A la par los antipsicóticos son el tratamiento de primera línea para el trastorno depresivo, psicótico y bipolar, los cuales fueron diagnósticos que se correlacionaron significativamente con este grupo de tratamiento (Stahl, 2014).

Aunque en otros estudios no se han descrito características clínicas prototípicas de pacientes que bajo el consumo de antidepresivos desarrollen hiperprolactinemia, de igual modo el género femenino y la edad joven fueron variables significativas en este estudio ($p=0.05$, $p<0.01$). La buena adherencia al tratamiento fue sólo significativa en este grupo de tratamiento con una prevalencia del 57% siendo mayor a la reportada en otros estudios que es del 36% (Leggett, Ganoczy, Zivin, & Valenstein, 2016). La hipertensión y las alteraciones en las pruebas de función hepática también fueron significativas, por lo que se debe tomar en cuenta el impacto de estos medicamentos debido a su asociación con hipertensión y lesión hepática reversible (Licht et al., 2009; Park & Ishino, 2013). El trastorno depresivo y de ansiedad resultaron significativos, probablemente porque los antidepresivos son la primera línea de tratamiento para estas condiciones. De igual forma el trastorno psicótico y bipolar resultaron significativos ya que está indicado el uso de antidepresivos como manejo farmacológico adyuvante en estos trastornos psiquiátricos (Stahl, 2014).

En el grupo de tratamiento combinado, resultó significativo el aumento en los niveles de creatinina y las alteraciones en las pruebas de función hepática, lo que debe tomarse en cuenta, ya que el uso de antipsicóticos puede generar aumento en las transaminasas hasta en un 32% de los pacientes y algunos antidepresivos también tienen alto riesgo de hepatotoxicidad (Correll, Detraux, De Lepeleire, & De Hert, 2015). Con respecto a la función renal, sólo se ha demostrado un mayor riesgo de lesión renal aguda por el uso de psicotrópicos en adultos mayores, siendo poco común el efecto que pudieran tener estos medicamentos sobre los niveles de creatinina (Hwang et al., 2014). El diagnóstico de trastorno bipolar también fue una variable que resultó significativa en los pacientes bajo tratamiento combinado y que puede deberse a que en este trastorno es más frecuente la combinación de antipsicóticos y antidepresivos (Yatham et al., 2018).

Para los tres grupos de tratamiento, se incluyó la variable antecedente de embarazo, debido a que, en condiciones fisiológicas la gestación y la lactancia condicionan hiperprolactinemia, variable que fue significativa en el grupo bajo tratamiento antidepresivo y antipsicótico. La duración de tratamiento farmacológico resultó significativa para el grupo bajo tratamiento antipsicótico y combinado lo cual puede deberse al hecho de que el tratamiento prolongado puede conducir a hiperprolactinemia sostenida (Bushe & Shaw, 2007). A la par, para los diagnósticos psiquiátricos que fueron representativos en esta muestra, como es el caso de esquizofrenia, trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor recurrente o persistente, se vuelve necesario usar de forma prolongada tanto antipsicóticos o su combinación con antidepresivos, para el control y remisión a largo plazo de los síntomas que les acontecen.

Después de los **análisis de regresión multivariable**, de acuerdo a los tres modelos construidos por grupo de tratamiento, en el grupo bajo tratamiento antipsicótico, la hiperprolactinemia se asoció independientemente con el uso de estos medicamentos, así como el adenoma hipofisario y la hipertensión, representando este modelo un 5% de la varianza para hiperprolactinemia. Siendo el adenoma hipofisario también una variable predictora de hiperprolactinemia en el grupo bajo tratamiento combinado. Los hallazgos anteriores pueden ser contrastados con los resultados de Wang y cols. en pacientes psiquiátricos hospitalizados y en tratamiento con antipsicóticos, en donde la hiperprolactinemia se asoció independientemente con una edad más joven, uso más frecuente de risperidona o amisulprida y antipsicóticos de primera generación. Su modelo representó un 19.7% de la varianza de hiperprolactinemia (Wang et al., 2014). Sin embargo, en el estudio anterior no se consideraron otras variables de interés como las comorbilidades médicas o el hallazgo de adenoma hipofisario, la cuales tuvieron un peso importante dentro de nuestro modelo de análisis. En el estudio realizado por (Alosaimi et al., 2018) en pacientes con diversos diagnósticos psiquiátricos y medicamentos, en el análisis de regresión multivariable la hiperprolactinemia se asoció de forma independiente y positiva con el uso de cualquier medicamento antipsicótico, la hospitalización previa y las comorbilidades médicas, diabetes e hipotiroidismo. Lo anterior también puede ser

contrastado con nuestros resultados, ya que la prevalencia de diabetes e hipertensión es diferente de acuerdo a la etnia estudiada y el efecto que tienen estas enfermedades sobre la prolactina puede ser mayor si no reciben un manejo oportuno.

La presencia de adenoma hipofisario fue significativa en los pacientes bajo cualquiera de los tres grupos de tratamiento y se asoció de forma independiente con hiperprolactinemia, lo que muestra una gran relevancia ya que hasta el 25% de los adenomas hipofisarios secretores de prolactina (prolactinomas) pueden presentar niveles de prolactina < 100 ng/ml (Vilar, Fleseriu, & Bronstein, 2014). Por lo anterior, los tumores hipofisarios deben considerarse como una posible causa de hiperprolactinemia en pacientes tratados con antipsicóticos y niveles de prolactina superiores a 95-118 ng/ml así como sospechar de macroadenoma hipofisario (macroprolactinoma) cuando los niveles de prolactina excedan 250 ng/ml (Chahal & Schlechte, 2008; Walters & Jones, 2008). El hallazgo de adenoma hipofisario puede representar un desafío en su abordaje, debido a que algunos informes de casos señalan la resolución del prolactinoma después de cambiar de un antipsicótico que aumenta la prolactina por otro que evita su incremento (Arcari, Mendes, & Sothorn, 2012; Szarfman, Tønning, Levine, & Doraiswamy, 2006). E incluso algunos estudios de farmacovigilancia sugieren que ciertos antipsicóticos atípicos y en especial risperidona, pueden tener una relación casual con adenoma hipofisario (Lertxundi et al., 2019). Aunque los sesgos de informe, la utilización de imágenes cerebrales de forma injustificada en casos de hiperprolactinemia leve y la alta prevalencia de incidentalomas hipofisarios no funcionantes pueden explicar la relación entre adenoma y antipsicóticos, se requieren de estudios prospectivos y ensayos clínicos aleatorios para esclarecer dicha causalidad (Galland et al., 2015; Gianfrancesco, Pandina, Mahmoud, Wu, & Wang, 2009).

La relación entre antipsicóticos e hiperprolactinemia ya se ha discutido anteriormente a lo largo de este trabajo y en el análisis multivariado se asoció de forma independiente con hiperprolactinemia, lo que es consistente con la evidencia acumulada de ensayos clínicos y estudios transversales que en los últimos años han mostrado que la hiperprolactinemia es una consecuencia directa del uso de estos medicamentos y que la adición o cambio por aripiprazol puede ser una estrategia efectiva para resolver esta condición (Alosaimi et al., 2018; Kinon et al., 2003a; Yoon et al., 2016). La hiperprolactinemia sostenida por antipsicóticos también se asocia con hipogonadismo y a consecuencia de esto, pérdida ósea significativa que puede conducir a osteoporosis, junto con un mayor riesgo de fractura traumática mínima. Ante estas condiciones, la principal estrategia de manejo será el cambio de antipsicótico, la medición periódica de prolactina y el monitoreo de los síntomas clínicos (Grigg et al., 2017; Inder & Castle, 2011).

Finalmente, en este estudio, la hipertensión se asoció de forma independiente con hiperprolactinemia por lo que se hace nuevamente hincapié sobre el papel de esta hormona en el aumento de la presión arterial, la inflamación y la disminución de la función endotelial (Stamatelopoulos et al., 2011). Lo anterior toma un papel importante en la evolución de la

ateroesclerosis y el riesgo cardiovascular, por lo que la tasa de mortalidad cardiovascular ajustada por todas las causas debido a hiperprolactinemia e incluyendo el uso de ISRS y antipsicóticos se ha reportado en 2.42 veces mayor que en la población general (Krogh, Selmer, Torp-Pedersen, Gislason, & Kistorp, 2017). Lo anterior implica reforzar la atención sobre el control de las comorbilidades medicas en población psiquiátrica e hiperprolactinemia derivada del consumo de psicofármacos.

Los resultados de este estudio deben interpretarse dentro de sus limitaciones. Primero, no se compararon las características clínicas y sociodemográficas en un grupo de pacientes control sin hiperprolactinemia. Segundo, se examinó una muestra naturalista de pacientes atendidos sólo en una institución, por lo que los resultados pueden no ser aplicables a otros entornos poblacionales. Tercero, el estudio fue de tipo transversal, por lo tanto, no se puede explorar la causalidad de las relaciones entre hiperprolactinemia y las variables estudiadas, lo que puede abrir el campo de estudio para futuras investigaciones. Cuarto, no se midió la hormona antes del inicio del tratamiento farmacológico, por lo que pudieran existir otras causas subyacentes que expliquen la hiperprolactinemia. Quinto, no se evaluaron los efectos posteriores de la hiperprolactinemia, que pueden incluir hipogonadismo, osteoporosis y mayor riesgo cardiovascular.

Dentro de las fortalezas se puede mencionar que a comparación de otros estudios de prevalencia, los pacientes incluidos en este estudio fueron diagnosticados con diversas enfermedades psiquiátricas y tratados con diversos medicamentos psicotrópicos, se exploraron las principales características sociodemográficas y clínicas, incluyendo la presencia de adenoma hipofisario y se investigaron las correlaciones de hiperprolactinemia por modelos de regresión multivariable respecto a grupos de tratamiento. Finalmente se logró abordar el efecto de una hormona neuroendocrina y su relación con enfermedades tanto médicas como mentales en pacientes atendidos en una institución psiquiátrica con población mexicana, prevalencia y efecto que no se había descrito anteriormente en este país, abriendo la entrada a futuras investigaciones en el campo de la psiconeuroendocrinología.

CAPITULO VII: CONCLUSIONES.

La hiperprolactinemia es un síndrome clínico complejo y frecuente en población psiquiátrica debida principalmente al consumo de psicofármacos, por lo que, de acuerdo al género, la hiperprolactinemia es más frecuente en mujeres y con manifestaciones clínicas más intensas. A la par, se concluye que la respuesta de elevación de prolactina bajo el consumo de psicofármacos no variará de acuerdo a la etapa de vida, pero debe prestarse más atención y cuidado en niños y adolescentes, debido a que puede alterar su crecimiento y desarrollo.

Las comorbilidades médicas que subyacen al efecto de la hiperprolactinemia engloban dislipidemia, sobrepeso, hiperglucemia e hipertensión, por lo que se debe ofrecer tratamiento médico para estas condiciones. De igual modo, el hipotiroidismo y la hiperprolactinemia comparten una vía de estimulación común, por lo que el tratamiento de la primera condición puede normalizar los niveles de prolactina. La relación entre hipertensión, hiperprolactinemia y consumo de psicofármacos conduce a un aumento del riesgo cardiovascular y mortalidad por todas las causas.

Los síntomas por hiperprolactinemia en esta población incluyeron para hombres fatiga, cefalea y en mujeres amenorrea y aumento de peso. Para ambos géneros se presentó afección en la función sexual, síntoma que es poco referido por los pacientes e interrogado por los médicos, lo que puede condicionar fallas en la adherencia al tratamiento farmacológico.

Los pacientes con trastorno psicótico presentaron en un alto porcentaje, niveles de prolactina mayores a 100 ng/ml y se ha estudiado que en ausencia de medicación y en presencia de un primer episodio psicótico los pacientes pueden tener ya niveles altos de prolactina. La medicación antipsicótica se relaciona directamente con hiperprolactinemia y en este estudio se reportaron niveles más altos de prolactina con amisulprida, sulpirida y risperidona, cuyo efecto puede no ser dependiente de la dosis. La medicación antidepressiva se relacionó con niveles más bajos de prolactina, pero cuando se usa en combinación con antipsicóticos pueden causar o empeorar los síntomas de hiperprolactinemia.

La presencia de adenoma hipofisario en pacientes psiquiátricos puede asociarse con hiperprolactinemia e incluso se ha reportado que algunos antipsicóticos pueden tener una relación causal con el inicio, curso y remisión de estas lesiones. Se requiere más investigación para establecer dicha causalidad, pero se debe evitar el uso de imágenes cerebrales de forma injustificada.

Dentro del abordaje de la hiperprolactinemia y sus comorbilidades se debe incluir considerar el cambio de antipsicótico, medición periódica de la hormona, monitoreo de los síntomas clínicos y derivación a Endocrinología, así como realización de estudios de imagen sólo en caso estrictamente necesario, esto de acuerdo a las guías de práctica clínica internacionales y nacionales.

CAPITULO VIII: BIBLIOGRAFÍA.

- Akkaya, C., Kaya, B., Kotan, Z., Sarandol, A., Ersoy, C., & Kirli, S. (2009). Hyperprolactinemia and possibly related development of prolactinoma during amisulpride treatment; Three cases. *Journal of Psychopharmacology*, 23 (6), 723-6. <https://doi.org/10.1177/0269881108091252>
- Alexander, J. M., Biller, B. M. K., Bikkal, H., Zervas, N. T., Arnold, A., & Klibanski, A. (1990). Clinically nonfunctioning pituitary tumors are monoclonal in origin. *Journal of Clinical Investigation*, 86, 336. <https://doi.org/10.1172/JCI114705>
- Alosaimi, F. D., Fallata, E. O., Abalhassan, M., Alhabbad, A., Alzain, N., Alhaddad, B., & Alassiry, M. Z. (2018). Prevalence and risk factors of hyperprolactinemia among patients with various psychiatric diagnoses and medications. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 22(44), 274–281. <https://doi.org/10.1080/13651501.2018.1425459>
- Amsterdam, J. D., Garcia-España, F., Goodman, D., Hooper, M., & Hornig-Rohan, M. (1997). Breast enlargement during chronic antidepressant therapy. *Journal of Affective Disorders*, 46, 151-156 [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(97\)00086-4](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(97)00086-4)
- An, F. R., Yang, R., Wang, Z. M., Ungvari, G. S., Ng, C. H., Chiu, H. F. K., ... Xiang, Y. T. (2016). Hyperprolactinemia, prolactin-related side effects and quality of life in Chinese psychiatric patients. *Comprehensive Psychiatry*, 71, 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.08.009>
- Arcari, G. T., Mendes, A. K., & Sothorn, R. B. (2012). A risperidone-induced prolactinoma resolved when a woman with schizoaffective disorder switched to ziprasidone: A case report. *Innovations in Clinical Neuroscience*, 9(9), 21–24.
- Aston, J., Rechsteiner, E., Bull, N., Borgwardt, S., Gschwandtner, U., & Riecher-Rössler, A. (2010). Hyperprolactinaemia in early psychosis-not only due to antipsychotics. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34, 1342-1344. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.02.019>
- Ben-Jonathan, N., & Hnasko, R. (2001). Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocrine Reviews*, 22(6), 724–763. <https://doi.org/10.1210/edrv.22.6.0451>
- Berinder, K., Nyström, T., Höybye, C., Hall, K., & Hulting, A. L. (2011). Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy. *Pituitary*, 14, 199-207. <https://doi.org/10.1007/s11102-010-0277-9>
- Bernard, V., Young, J., & Binart, N. (2019). Prolactin — a pleiotropic factor in health and disease. *Nature Reviews, Endocrinology*, 11, 265-275. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0194-6>
- Beumont, P., Bruwer, J., Pimstone, B., Vinik, A., & Utian, W. (1975). Brom ergocryptine in the treatment of phenothiazine induced galactorrhoea. *British Journal of Psychiatry*, 126, 285-8. <https://doi.org/10.1192/bjp.126.3.285>
- Bhuvaneshwar, C. G., Baldessarini, R. J., Harsh, V. L., & Alpert, J. E. (2009). Adverse endocrine and metabolic effects of psychotropic drugs: Selective clinical review. *CNS Drugs*, pp. 1003–1021. <https://doi.org/10.2165/11530020-000000000-00000>
- Biller, B. M. K., Baum, H. B. A., Rosenthal, D. I., Saxe, V. C., Charpie, P. M., & Klibanski, A. (1992). Progressive trabecular osteopenia in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 75, 692. <https://doi.org/10.1210/jcem.75.3.1517356>
- Bray, M. A., Muneyyirci-Delale, O., Kofinas, G. D., & Reyes, F. I. (1991). Circadian, ultradian, and episodic gonadotropin and prolactin secretion in human pseudocyesis. *Acta Endocrinologica*, 124, 501-509. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1240501>
- Brelje, T. C., Scharp, D. W., Lacy, P. E., Ogren, L., Talamantes, F., Robertson, M., ... Sorenson, R. L. (1993). Effect of homologous placental lactogens, prolactins, and growth hormones on islet b-cell division and insulin secretion in rat, mouse, and human islets: Implication for placental lactogen regulation of islet function during pregnancy. *Endocrinology*, 132, 879-887.

<https://doi.org/10.1210/endo.132.2.8425500>

- Brown, R. S. E., Aoki, M., Ladyman, S. R., Phillipps, H. R., Wyatt, A., Boehm, U., & Grattan, D. R. (2017). Prolactin action in the medial preoptic area is necessary for postpartum maternal nursing behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *114*(40), 10779-10784. <https://doi.org/10.1073/pnas.1708025114>
- Buckman, M. T., & Kellner, R. (1985). Reduction of distress in hyperprolactinemia with bromocriptine. *American Journal of Psychiatry*, *142*(2), 242-4. <https://doi.org/10.1176/ajp.142.2.242>
- Bushe, C., & Shaw, M. (2007). Prevalence of hyperprolactinaemia in a naturalistic cohort of schizophrenia and bipolar outpatients during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Journal of Psychopharmacology*, *21*, 768-773. <https://doi.org/10.1177/0269881107078281>
- Buvat, J. (2003). Hyperprolactinemia and sexual function in men: A short review. *International Journal of Impotence Research*, *15*(5), 373-7. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901043>
- Campos-Nonato, I., Hernández-Barrera, L., Pedroza-Tobías, A., Medina, C., & Barquera, S. (2018). Hipertensión arterial en adultos mexicanos: prevalencia, diagnóstico y tipo de tratamiento. *Ensanut MC 2016. Salud Pública de México*, *60*(3), 233-243. <https://doi.org/10.21149/8813>
- Carroll, B. J., & Steiner, M. (1978). The psychobiology of premenstrual dysphoria: The role of prolactin, 3, 171-180. *Psychoneuroendocrinology*. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(78\)90005-7](https://doi.org/10.1016/0306-4530(78)90005-7)
- Cavallaro, R., Cocchi, F., Angelone, S. M., Lattuada, E., & Smeraldi, E. (2004). Cabergoline treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: A pilot study. *Journal of Clinical Psychiatry*, *65*, 187-190. <https://doi.org/10.4088/JCP.v65n0207>
- Chahal, J., & Schlechte, J. (2008). Hyperprolactinemia. *Pituitary*, *11*(2), 141-6. <https://doi.org/10.1007/s11102-008-0107-5>
- Chan, V., Wang, C., & Yeung, R. T. T. (1979). Effects of heroin addiction on thyrotropin thyroid hormones and prolactin secretion in mes. *Clinical Endocrinology*, *10*, 557-565. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1979.tb02115.x>
- Chanson, P., & Maiter, D. (2019). The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, *33*(2), 101290. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101290>
- Coker, F., Taylor, D., Chahal, J., & Schlechte, A. E. J. (2010). Antidepressant-induced hyperprolactinaemia: Incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs*, *24*(7), 563-574. <https://doi.org/10.2165/11533140-000000000-00000>
- Colao, A., Di Somma, C., Loche, S., Di Sarno, A., Klain, M., Pivonello, R., ... Lombardi, G. (2000). Prolactinomas in adolescents: Persistent bone loss after 2 years of prolactin normalization. *Clinical Endocrinology*, *52*(3), 319-27. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2000.00902.x>
- Corenblum, B., Pairedeau, N., & Shewchuk, A. B. (1976). Prolactin hypersecretion and short luteal phase defects. *Obstetrics and Gynecology*, *47*, 486.
- Correll, C. U., Detraux, J., De Lepeleire, J., & De Hert, M. (2015). Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry*, *14*(2), 119-36. <https://doi.org/10.1002/wps.20204>
- Coulter, D. M., & Pillans, P. I. (1995). Fluoxetine and extrapyramidal side effects. *American Journal of Psychiatry*, *152*(1), 122-5. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.1.122>
- Cowen, P. J., & Sargent, P. A. (1997). Changes in plasma prolactin during SSRI treatment: Evidence for a delayed increase in 5-HT neurotransmission. *Journal of Psychopharmacology*, *11*, 345-348. <https://doi.org/10.1177/026988119701100410>
- Crookes, D. M., Demmer, R. T., Keyes, K. M., Koenen, K. C., & Suglia, S. F. (2018). Depressive symptoms, antidepressant use, and hypertension in young adulthood. *Epidemiology*, *22*(4), 547-555. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000840>

- David, S. R., Taylor, C. C., Kinon, B. J., & Breier, A. (2000). The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clinical Therapeutics*, 22, 1085. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(00\)80086-7](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(00)80086-7)
- De Greef, W. J., Plotsky, P. M., & Neill, J. D. (1981). Dopamine levels in hypophysial stalk plasma and prolactin levels in peripheral plasma of the lactating rat: Effects of a simulated suckling stimulus. *Neuroendocrinology*, 32(4), 229-33. <https://doi.org/10.1159/000123164>
- De Rivera J. L., LaL, S., Ettigi, P., Hontela, S., Muller, H. F., & Friesen, H. G. (1976). Effect of acute and chronic neuroleptic therapy on serum prolactin levels in men and women of different age groups. *Clinical Endocrinology*, 5(3), 273-82. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1976.tb01953.x>
- Di Somma, C., Colao, A., Di Sarno, A., Klain, M., Landi, M. L., Faccioli, G., ... Lombardi, G. (1998). Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83, 807. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.3.4674>
- Duval, X., Larger, E., Longuet, P., Leport, C., & Vilde, J. L. (2001). Galactorrhoea, hyperprolactinaemia, and protease inhibitors. *Lancet*, 357(9254), 474. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71279-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71279-4)
- Eren, E., Törel Ergür, A., Pınar İşgüven, Ş., Çelebi Bitkin, E., Berberoğlu, M., Şıklar, Z., ... Tarım, Ö. (2019). Clinical and laboratory characteristics of hyperprolactinemia in children and adolescents: National survey. *JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2018.2018.0206>
- Fava, G. A., Fava, M., Kellner, R., Serafini, E., & Mastrogiacomo, I. (1981). Depression, hostility and anxiety in hyperprolactinemic amenorrhea. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 36, 122-128. <https://doi.org/10.1159/000287535>
- Findling, R. L., Kusumakar, V., Daneman, D., Moshang, T., De Smedt, G., & Binder, C. (2003). Prolactin Levels during Long-Term Risperidone Treatment in Children and Adolescents. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 1362-1369. <https://doi.org/10.4088/JCP.v64n1113>
- Fowlie, S., & Burton, J. (1987). Hyperprolactinaemia and nonpuerperal lactation associated with clomipramine. *Scottish Medical Journal*, 32(2), 52. <https://doi.org/10.1177/003693308703200210>
- Freeman, M. E., Kanyicska, B., Lerant, A., & Nagy, G. (2000). Prolactin: Structure, function, and regulation of secretion, 80, 1523-1631. *Physiological Reviews*. <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.4.1523>
- Galland, F., Vantighem, M. C., Cazabat, L., Boulin, A., Cotton, F., Bonneville, J. F., ... Chanson, P. (2015). Management of nonfunctioning pituitary incidentaloma. *Annales d'Endocrinologie*, 76(3), 191-200. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2015.04.004>
- Georgiopoulos, G. A., Stamatelopoulos, K. S., Lambrinouadaki, I., Lykka, M., Kyrkou, K., Rizos, D., ... Papamichael, C. (2009). Prolactin and preclinical atherosclerosis in menopausal women with cardiovascular risk factors. *Hypertension*, 54(1), 98-105. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.132100>
- Gianfrancesco, F. D., Pandina, G., Mahmoud, R., Wu, J., & Wang, R. H. (2009). Potential bias in testing for hyperprolactinemia and pituitary tumors in risperidone-treated patients: A claims-based study. *Annals of General Psychiatry*, 8, 5. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-8-5>
- Gluskin, L. E., Strasberg, B., & Shah, J. H. (1981). Verapamil-induced hyperprolactinemia and galactorrhoea. *Annals of Internal Medicine*, 95(1), 66-7. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-95-1-66>
- Goffin, V., Shiverick, K. T., Kelly, P. A., & Martial, J. A. (1996). Sequence-function relationships within the expanding family of prolactin, growth hormone, placental lactogen, and related proteins in mammals. *Endocrine Reviews*, 17(4), 385-410. <https://doi.org/10.1210/er.17.4.385>
- Gonsai, N. H., Amin, V. H., Mendpara, C. G., Speth, R., & Hale, G. M. (2018). Effects of dopamine receptor antagonist antipsychotic therapy on blood pressure. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 43(1), 1-7. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12649>
- Gozes, I., & Shani, Y. (1986). Hypothalamic vasoactive intestinal peptide messenger ribonucleic acid is

- increased in lactating rats. *Endocrinology*, *119*,2497-501. <https://doi.org/10.1210/endo-119-6-2497>
- Greenman, Y., Tordjman, K., & Stern, N. (1998). Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: Weight loss with normalization of prolactin levels. *Clinical Endocrinology*, *48*(5),547-53 <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00403.x>
- Gregerson, K. A. (2006). Prolactin: Structure, function, and regulation of secretion. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*, *80*(4), 1703–1726. <https://doi.org/10.1016/B978-012515400-0/50037-3>
- Grigg, J., Worsley, R., Thew, C., Gurvich, C., Thomas, N., & Kulkarni, J. (2017). Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. *Psychopharmacology*, *234*(22),3279-3297. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4730-6>
- Gründer, G., Carlsson, A., & Wong, D. F. (2003). Mechanism of new antipsychotic medications: Occupancy is not just antagonism. *Archives of General Psychiatry*, *60*,974-977. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.10.974>
- Hagen, C., Pedersen, P. B., Jensen, S. B., Knud, O., & Jensen, T. (1979). The effect of sulpiride induced hyperprolactinaemia on glucose tolerance and insulin secretion in normal subjects. *Clinical Endocrinology*, *10*(1),55-60 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1979.tb03033.x>
- Hattori, N. (2003). Macroprolactinemia: A new cause of hyperprolactinemia. *Journal of Pharmacological Sciences*, *92*,171-7. <https://doi.org/10.1254/jphs.92.171>
- Hennighausen, L., & Robinson, G. W. (2005). Information networks in the mammary gland. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *6*,715-725. <https://doi.org/10.1038/nrm1714>
- Holt, R. I. G. (2008). Medical causes and consequences of hyperprolactinaemia. A context for psychiatrists. *Journal of Psychopharmacology*, *22*(2 Supl),28-37. <https://doi.org/10.1177/0269881107087951>
- Honbo, K. S., Van Herle, A. J., & Kellett, K. A. (1978). Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. *The American Journal of Medicine*, *64*, 782. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(78\)90517-X](https://doi.org/10.1016/0002-9343(78)90517-X)
- Hong, L. S., Kinon, B. J., Tennant, C. J., Sniadecki, J., & Volavka, J. (2009). Sexual dysfunction in patients with schizophrenia treated with conventional antipsychotics or risperidone. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *5*,47-54. <https://doi.org/10.2147/ndt.s4766>
- Huang, X., Hui, M. N. Y., Liu, Y., Yuen, D. S. H., Zhang, Y., Chan, W. Y., ... Cheng, C. H. K. (2009). Discovery of a novel prolactin in non-mammalian vertebrates: Evolutionary perspectives and its involvement in teleost retina development. *PLoS ONE*, *4*(7), e6163. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006163>
- Hutchinson, J., Murphy, M., Harries, R., & Skinner, C. J. (2000). Galactorrhoea and hyperprolactinaemia associated with protease-inhibitors. *Lancet*, *365*,1003-1004. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02697-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02697-0)
- Hwang, Y. J., Dixon, S. N., Reiss, J. P., Wald, R., Parikh, C. R., Gandhi, S., ... Garg, A. X. (2014). Atypical antipsychotic drugs and the risk for acute kidney injury and other adverse outcomes in older adults: A population-based cohort study. *Annals of Internal Medicine*, *161*(4),242-8. <https://doi.org/10.7326/M13-2796>
- Inder, W. J., & Castle, D. (2011). Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *45*(10),830-7. <https://doi.org/10.3109/00048674.2011.589044>
- Ivanova, E. P., Truong, V. K., Wang, J. Y., Berndt, C. C., Jones, R. T., Yusuf, I. I., ... Crawford, R. J. (2010). WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2018. In *Vegetatio*. <https://doi.org/10.1021/la902623c>
- J.M., S., M., K., T.N., H., & S., R. (1986). Nursing behaviour, prolactin and postpartum amenorrhoea during prolonged lactation in American and UK mothers. *Clinical Endocrinology*, *25*,247-58.
- Jacobs, L. S., & Lorenson, M. Y. (1986). Cysteamine, zinc, and thiols modify detectability of rat pituitary prolactin: A comparison with effects on bovine prolactin suggests differences in hormone storage.

Metabolism,35,209-15. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(86\)90203-9](https://doi.org/10.1016/0026-0495(86)90203-9)

- Jaffe, R. B., Yuen, B. H., Keye, W. R., & Midgley, A. R. (1973). Physiologic and pathologic profiles of circulating human prolactin. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*,117,757-773. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(73\)90491-2](https://doi.org/10.1016/0002-9378(73)90491-2)
- Johnson, M. D., Woodburn, C. J., & Lee Vance, M. (2003). Quality of life in patients with a pituitary adenoma. *Pituitary*,36,81-87. <https://doi.org/10.1023/B:PITU.0000004798.27230.ed>
- Jones, R. B., Luscombe, D. K., & Groom, G. V. (1977). Plasma prolactin concentrations in normal subjects and depressive patients following oral clomipramine. *Postgraduate Medical Journal(Suppl 4)*, 166-171.
- Juruena, M. F., de Sena, E. P., & de Oliveira, I. R. (2010). Safety and tolerability of antipsychotics: Focus on amisulpride. *Drug, Healthcare and Patient Safety*, 2,205-11. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S6226>
- Kars, M., van der Klaaw, A. A., Onstein, C. S., Pereira, A. M., & Romijn, J. A. (2007). Quality of life is decreased in female patients treated for microprolactinoma. *European Journal of Endocrinology*,157,133-139. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0259>
- Kato, Y., Iwasaki, Y., Abe, H., Ohgo, S., & Imura, H. (1978). Effects of Endorphins on Prolactin and Growth Hormone Secretion in Rats (40219). *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*,158,431-436. <https://doi.org/10.3181/00379727-158-40219>
- Kellner, R., Buckman, M. T., Fava, G. A., & Pathak, D. (1984). Hyperprolactinemia, distress, and hostility. *American Journal of Psychiatry*,141,759-763. <https://doi.org/10.1176/ajp.141.6.759>
- Kelly, M. A., Rubinstein, M., Asa, S. L., Zhang, G., Saez, C., Bunzow, J. R., ... Low, M. J. (1997). Pituitary lactotroph hyperplasia and chronic hyperprolactinemia in dopamine D2 receptor-deficient mice. *Neuron*,19,103-113. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80351-7](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80351-7)
- Kikuchi, T., Iwamoto, K., Sasada, K., Aleksic, B., Yoshida, K., & Ozaki, N. (2012). Sexual dysfunction and hyperprolactinemia in Japanese schizophrenic patients taking antipsychotics. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*,37(1),26-32. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.11.016>
- Kinon, B. J., Gilmore, J. A., Liu, H., & Halbreich, U. M. (2003a). Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: Characterization across comparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinology*,28 Suppl2, 69-82. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00128-2](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00128-2)
- Kinon, B. J., Gilmore, J. A., Liu, H., & Halbreich, U. M. (2003b). Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology*1-56,28 Suppl2, 55-68. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00127-0](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00127-0)
- Kirk, S. E., Xie, T. Y., Steyn, F. J., Grattan, D. R., & Bunn, S. J. (2017). Restraint stress increases prolactin-mediated phosphorylation of signal transducer and activator of transcription 5 in the hypothalamus and adrenal cortex in the male mouse. *Journal of Neuroendocrinology*,29. <https://doi.org/10.1111/jne.12477>
- Kitamura, M., Oka, T., & Okuyama, A. (2002). Hyperprolactinemia and erectile dysfunction. *Nippon Rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine*,60 Suppl 6, 341-3.
- Kleinberg, D. L., Noel, G. L., & Frantz, A. G. (1977). Galactorrhea: A Study of 235 Cases, Including 48 with Pituitary Tumors. *New England Journal of Medicine*,296, 589. <https://doi.org/10.1056/NEJM197703172961103>
- Klibanski, A., Neer, R. M., Beitins, I. Z., Ridgway, E. C., Zervas, N. T., Mearthur, J. W., & Klibanski, A. (1980). Decreased Bone Density in Hyperprolactinemic Women. *New England Journal of Medicine*,315(9), 542-6. <https://doi.org/10.1056/NEJM198012253032605>
- Knegtering, R., Castelein, S., Bous, H., Van Der Linde, J., Bruggeman, R., Kluiters, H., & Van Den Bosch, R. J. (2004). A Randomized Open-Label Study of the Impact of Quetiapine Versus Risperidone on Sexual Functioning. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 24(1),56-61.

<https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000106220.36344.04>

- Koch, Y., Goldhaber, G., Fireman, I., Zor, U., Shani, J., & Tal, E. (1977). Suppression of prolactin and thyrotropin secretion in the rat by antiserum to thyrotropin-releasing hormone. *Endocrinology*, *100*, 1476-1478. <https://doi.org/10.1210/endo-100-5-1476>
- Komossa, K., Rummel-Kluge, C., Schwarz, S., Schmid, F., Hunger, H., Kissling, W., & Leucht, S. (2011). Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (1), CD006626. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006626.pub2>
- Kopeček, M., Bareš, M., & Horáček, J. (2005). Normalization of hyperprolactinaemia after withdrawal of a low dose of amisulpride. *Neuroendocrinology Letters*, *26*(4), 320.
- Kordon, C., Blake, C. A., Terkel, J., & Sawyer, C. H. (1973). Participation of serotonin-containing neurons in the suckling-induced rise in plasma prolactin levels in lactating rats. *Neuroendocrinology*, *13*, 213-233. <https://doi.org/10.1159/000122206>
- Krogh, J., Selmer, C., Torp-Pedersen, C., Gislason, G. H., & Kistorp, C. (2017). Hyperprolactinemia and the Association with All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality. *Hormone and Metabolic Research*, *49*(6), 411-417. <https://doi.org/10.1055/s-0043-107243>
- Krysiak, R., Szkróbka, W., & Okopień, B. (2019). Different effects of fenofibrate on cardiometabolic risk factors in young women with and without hyperprolactinemia. *Pharmacological Reports*, *71*(1), 61-66. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.09.004>
- La Torre, D., & Falomi, A. (2007). Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, *3*(5), 929-51. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1067944>
- Laine, K., Anttila, M., Heinonen, E., Helminen, A., Huupponen, R., Mäki-Ikola, O., ... Scheinin, M. (1997). Lack of adverse interactions between concomitantly administered selegiline and citalopram. *Clinical Neuropharmacology*, *20*, 419-433. <https://doi.org/10.1097/00002826-199710000-00006>
- Langer, G., & Sachar, E. J. (1977). Dopaminergic factors in human prolactin regulation: Effects of neuroleptics and dopamine. *Psychoneuroendocrinology*, *2*, 373-378. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(77\)90007-5](https://doi.org/10.1016/0306-4530(77)90007-5)
- Lee, B. H., & Kim, Y. K. (2006). The relationship between prolactin response and clinical efficacy of risperidone in acute psychotic inpatients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *30*(4), 658-62. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.11.037>
- Leggett, A., Ganoczy, D., Zivin, K., & Valenstein, M. (2016). Predictors of pharmacy-based measurement and self-report of antidepressant adherence: Are individuals overestimating adherence? *Psychiatric Services*, *67*(7), 803-6. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201400568>
- Lehman, A. F., Lieberman, J. A., Dixon, L. B., McGlashan, T. H., Miller, A. L., Perkins, D. O., ... Regier, D. (2004). Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia, Second Edition. *American Journal of Psychiatry*, *161*(2 Suppl), 1-56. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890423363.45859>
- Lertxundi, U., Erezuma, I., Hernandez, R., Medrano, J., Garcia, M., & Aguirre, C. (2019). Antipsychotics and pituitary tumors: An analysis of the European pharmacovigilance database (EudraVigilance). *International Clinical Psychopharmacology*, *34*(2), 82-92. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000247>
- Lh, P., Ds, C., Pl, D., Gm, A., & Gr, H. (1989). Effects of desipramine and fluvoxamine treatment on the prolactin response to tryptophan. Serotonergic function and the mechanism of antidepressant action. *Archives of General Psychiatry*, *46*(7), 625-31.
- Licht, C. M. M., Geus, E. J. C. D., Seldenrijk, A., Hout, H. P. J. V., Zitman, F. G., Dyck, R. Van, & Penninx, B. W. J. H. (2009). Depression is associated with decreased blood pressure, but antidepressant use increases the risk for hypertension. *Hypertension*, *53*(4), 631-8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.126698>
- Lim, V. S., Kathpalia, S. C., & Frohman, L. A. (1979). Hyperprolactinemia and impaired pituitary response to

- suppression and stimulation in chronic renal failure: Reversal after transplantation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*,*48*,101. <https://doi.org/10.1210/jcem-48-1-101>
- Lin, C. H., Wang, F. C., Lin, S. C., Huang, Y. H., Chen, C. C., & Lane, H. Y. (2013). Antipsychotic combination using low-dose antipsychotics is as efficacious and safe as, but cheaper, than optimal-dose monotherapy in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind study. *International Clinical Psychopharmacology*,*28*(5),267-74. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3283633a83>
- Lu, M. L., Shen, W. W., & Chen, C. H. (2008). Time course of the changes in antipsychotic-induced hyperprolactinemia following the switch to aripiprazole. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*,*32*(8),1978-81. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.09.016>
- Madhusoodanan, S., Parida, S., & Jimenez, C. (2010). Hyperprolactinemia associated with psychotropics - A review. *Human Psychopharmacology*,*25*,281-297. <https://doi.org/10.1002/hup.1116>
- Maestri, E., Camellini, L., Rossi, G., Bordonali, G., Bellodi, G., & Gnudi, A. (1985). Effects of five days Verapamil administration on serum GH and PRL levels. *Hormone and Metabolic Research*,*17*,482. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1013583>
- Mah, P. M., & Webster, J. (2002). Hyperprolactinemia: Etiology, diagnosis, and management. *Seminars in Reproductive Medicine*,*20*,365-374. <https://doi.org/10.1055/s-2002-36709>
- Marwick, K. F. M., Taylor, M., & Walker, S. W. (2012). Antipsychotics and abnormal liver function tests: Systematic review. *Clinical Neuropharmacology*,*35*(5),244-53. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e31826818b6>
- Mastrogiacomo, I., Fava, M., Fava, G. A., Kellner, R., Grismondi, G., & Cetera, C. (1982). Postpartum hostility and prolactin. *International Journal of Psychiatry in Medicine*,*12*(4),289-94. <https://doi.org/10.2190/6k03-e32r-nja4-9c3f>
- McCallum, R. W., Sowers, J. R., Hershman, J. M., & Sturdevant, R. A. L. (1976). Metoclopramide stimulates prolactin secretion in man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*,*42*,1148. <https://doi.org/10.1210/jcem-42-6-1148>
- McMurray, R. W., & May, W. (2003). Sex hormones and systemic lupus erythematosus: Review and meta-analysis. *Arthritis and Rheumatism*,*48*(8),2100-10. <https://doi.org/10.1002/art.11105>
- Melgar, V., Espinosa, E., Sosa, E., Rangel, M. J., Cuenca, D., Ramírez, C., & Mercado, M. (2016). Current diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *Revista Medica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*,*54*,111-121.
- Melmed, S., Casanueva, F. F., Hoffman, A. R., Kleinberg, D. L., Montori, V. M., Schlechte, J. A., & Wass, J. A. H. (2011). Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*,*96*,273-288. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>
- Melo, A. I., Pérez-Ledezma, M., Clapp, C., Arnold, E., Rivera, J. C., & Fleming, A. S. (2009). Effects of prolactin deficiency during the early postnatal period on the development of maternal behavior in female rats: Mother's milk makes the difference. *Hormones and Behavior*,*56*,281-291. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2009.06.005>
- Meltzer, H. Y. (1985). Long-term effects of neuroleptic drugs on the neuroendocrine system. *Advances in Biochemical Psychopharmacology*,*40*,59-68.
- Meltzer, H. Y., Fang, V. S., Tricou, B. J., & Robertson, A. (1982). Effect of antidepressants on neuroendocrine axis in humans. *Advances in Biochemical Psychopharmacology*,*171*-190.
- Meltzer, H. Y., Simonovic, M., Sturgeon, R. D., & Fang, V. S. (1981). Effect of antidepressants, lithium and electroconvulsive treatment on rat serum prolactin levels. *Acta Psychiatrica Scandinavica*,*290*,100-121. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1981.tb00713.x>
- Mishell, D. R., Kletzky, O. A., Brenner, P. F., Roy, S., & Nicoloff, J. (1977). The effect of contraceptive steroids on hypothalamic-pituitary function. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*,*128*(1),60-74.

[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(77\)90295-2](https://doi.org/10.1016/0002-9378(77)90295-2)

- Molitch, M. E., & Reichlin, S. (1980). The amenorrhea, galactorrhea and hyperprolactinemia syndromes. *Advances in Internal Medicine*, 26,37-65.
- Molitch, Mark E. (2008). Drugs and prolactin. *Pituitary*, 2,11-2019. <https://doi.org/10.1007/s11102-008-0106-6>
- Molitch, Mark E. (2017). Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: A review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*,317(5),516-524. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19699>
- Montejo, Á. L., Arango, C., Bernardo, M., Carrasco, J. L., Crespo-Facorro, B., Cruz, J. J., ... Vieta, E. (2016). Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)*,9,158-173. <https://doi.org/10.1016/j.rpsmen.2016.06.001>
- Montejo, Á. L., & Rico-Villademoros, F. (2008). Psychometric properties of the psychotropic-related sexual dysfunction questionnaire (PRSexDQ-SALSEX) in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *Journal of Sex and Marital Therapy*, 34(3),227-39. <https://doi.org/10.1080/00926230701866125>
- Montgomery, J., Winterbottom, E., Jessani, M., Kohegyi, E., Fulmer, J., Seamonds, B., & Josiassen, R. C. (2004). Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenia: Association with typical and atypical antipsychotic treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65(11),1491-8. <https://doi.org/10.4088/JCP.v65n1108>
- Morgan, M. Y., Jakobovits, A. W., Gore, M. B. R., Wills, M. R., & Sherlock, S. (1978). Serum prolactin in liver disease and its relationship to gynaecomastia. *Gut*,19,170-174. <https://doi.org/10.1136/gut.19.3.170>
- Musil, R., Obermeier, M., Russ, P., & Hamerle, M. (2015). Weight gain and antipsychotics: A drug safety review. *Expert Opinion on Drug Safety*, 14, 73-96. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.974549>
- Neville, M. C., McFadden, T. B., & Forsyth, I. (2002). Hormonal regulation of mammary differentiation and milk secretion. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 7,46-49. <https://doi.org/10.1023/A:1015770423167>
- Notsu, K., Ito, Y., Furuya, H., Ohguni, S., & Kato, Y. (1997). Incidence of hyperprolactinemia in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine Journal*, 44(1),89-94. <https://doi.org/10.1507/endocrj.44.89>
- Oh, M. S. (2011). Evaluation of Renal Function, Water, Electrolytes, and Acid-Base Balance. In *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. <https://doi.org/10.1016/b978-1-4377-0974-2.00014-2>
- Oliveira, M. D. C., Pizarro, C. B., Golbert, L., & Micheletto, C. (2000). Hyperprolactinemia and psychological disturbance. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 58(3A),671-6. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2000000400012>
- Otani, K., Yasui, N., Kaneko, S., Ishida, M., Ohkubo, T., Osanai, T., ... Fukushima, Y. (1995). Trazodone treatment increases plasma prolactin concentrations in depressed patients. *International Clinical Psychopharmacology*,10,115-117. <https://doi.org/10.1097/00004850-199506000-00009>
- Panerai, A. E., Sacerdote, P., Petraglia, F., & Genazzani, A. R. (1985). Mainly μ -opiate receptors are involved in luteinizing hormone and prolactin secretion. *Endocrinology*, 117, 1096-1099. <https://doi.org/10.1210/endo-117-3-1096>
- Papakostas, G. I., Miller, K. K., Petersen, T., Sklarsky, K. G., Hilliker, S. E., Klibanski, A., & Fava, M. (2006). Serum prolactin levels among outpatients with major depressive disorder during the acute phase of treatment with fluoxetine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67(6),952-7. <https://doi.org/10.4088/JCP.v67n0612>
- Paparrigopoulos, T., Liappas, J., Tzavellas, E., Mourikis, I., & Soldatos, C. (2007). Amisulpride-induced hyperprolactinemia is reversible following discontinuation. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31(1),92-6. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.07.006>
- Park, S., & Ishino, R. (2013). Liver Injury Associated with Antidepressants. *Current Drug Safety*,8(3),207-23.

<https://doi.org/10.2174/1574886311308030011>

- Pekić, S., Medic Stojanoska, M., & Popovic, V. (2019). Hyperprolactinemia/Prolactinomas in the Postmenopausal Period: Challenges in Diagnosis and Management. *Neuroendocrinology*,*109*(1),28-33. <https://doi.org/10.1159/000494725>
- Petit, A., Piednoir, D., Germain, M. L., & Trenque, T. (2003). Drug-induced hyperprolactinaemia: A case/non-case study in the French pharmacovigilance database. *Therapie*,*58*(2),159-63. <https://doi.org/10.2515/therapie:2003023>
- Peuskens, J., Pani, L., Detraux, J., & De Hert, M. (2014). The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: A comprehensive review. *CNS Drugs*,*28*(5),421-53. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0157-3>
- Raber, W., Gessl, A., Nowotny, P., & Vierhapper, H. (2003). Hyperprolactinaemia in hypothyroidism: Clinical significance and impact of TSH normalization. *Clinical Endocrinology*,*58*(2),185-91. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01694.x>
- Ress, C., Maeser, P. A., Tschoner, A., Loacker, L., Salzmann, K., Staudacher, G., ... Kaser, S. (2014). Serum prolactin in advanced chronic liver disease. *Hormone and Metabolic Research*,*46*(11),800-3. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1375612>
- Rettenbacher, M. A., Hofer, A., Ebenbichler, C., Baumgartner, S., Edlinger, M., Engl, J., ... Fleischhacker, W. W. (2010). Prolactin levels and sexual adverse effects in patients with schizophrenia during antipsychotic treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*,*30*(6),711-5. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181faf0e3>
- Richards, J. S., & Williams, J. J. (1976). Luteal cell receptor content for prolactin (prl) and luteinizing hormone (LH): Regulation by LH and PRL1. *Endocrinology*,*99*,1571-81. <https://doi.org/10.1210/endo-99-6-1571>
- Roky, R., Valatx, J. L., & Jouvet, M. (1993). Effect of prolactin on the sleep-wake cycle in the rat. *Neuroscience*,*156*(1-2),117-20 Letters. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(93\)90453-R](https://doi.org/10.1016/0304-3940(93)90453-R)
- Rothchild, E. (1985). Psychologic aspects of galactorrhea. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*, *4*,185-196. <https://doi.org/10.3109/01674828509019582>
- S., M., L.A., S., A., W., J.M., da S., G.J., D., T.A., S., ... D.R., G. (2018). Lactation induces increases in the RANK/RANKL/OPG system in maxillary bone. *Bone*,*110*,160-169.
- Saari, K., Koponen, H., Laitinen, J., Jokelainen, J., Lauren, L., Isohanni, M., & Lindeman, S. (2004). Hyperlipidemia in Persons Using Antipsychotic Medication: A General Population-Based Birth Cohort Study. *Journal of Clinical,65*(4),547-50. *Psychiatry*. <https://doi.org/10.4088/JCP.v65n0415>
- Šagud, M., Pivac, N., Mück-Šeler, D., Jakovljević, M., Mihajević-Peleš, A., & Koršić, M. (2002). Effects of sertraline treatment on plasma cortisol, prolactin and thyroid hormones in female depressed patients,*45*(3),139-43. *Neuropsychobiology*. <https://doi.org/10.1159/000054954>
- Schernthaner, G., Prager, R., Punzengruber, C., & Luger, A. (1985). Severe hyperprolactinaemia is associated with decreased insulin binding in vitro and insulin resistance in vivo. *Diabetologia*,*28*(3),138-42. <https://doi.org/10.1007/BF00273860>
- Schlechte, J. A. (2002). Editorial: The macroprolactin problem. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*,*87*,5408-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021617>
- Schlechte, J., Walkner, L., & Kathol, M. (1992). A longitudinal analysis of premenopausal bone loss in healthy women and women with hyperprolactinemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*,*75*,698. <https://doi.org/10.1210/jcem.75.3.1517357>
- Schlegel, W., Petersdorf, L. I., Junker, R., Schulte, H., Ebert, C., & Von Eckardstein, A. (1999). The effects of six months of treatment with a low-dose of conjugated oestrogens in menopausal women. *Clinical Endocrinology*,*51*(5),643-51. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00857.x>
- Schooler, N., Rabinowitz, J., Davidson, M., Emsley, R., Harvey, P. D., Kopala, L., ... De Smedt, G. (2005). Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: A long-term randomized trial. *American Journal*

- of *Psychiatry*. 162(5),947-53. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.5.947>
- Segal, S., Yaffe, H., Laufer, N., & Ben-David, M. (1979). Male hyperprolactinemia: Effects on fertility. *Fertility and Sterility*, 32 (5), 556-61. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)44359-1](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)44359-1)
- Seppälä, M., Ranta, T., & Hirvonen, E. (1976). Hyperprolactinaemia and luteal insufficiency. *The Lancet*, 1, 229. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(76\)91343-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(76)91343-X)
- Serretti, A., & Mandelli, L. (2010). Antidepressants and body weight: A comprehensive review and meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(10),1259-72. <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05346blu>
- Serri, O., Chik, C. L., Ur, E., & Ezzat, S. (2003). Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ*, 169(6),575-81.
- Serri, O., Li, L., Mamputu, J. C., Beauchamp, M. C., Maingrette, F., & Renier, G. (2006). The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: Effects of cabergoline therapy. *Clinical Endocrinology*, 64, 365-370. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02469.x>
- Sharma, L. K., Sharma, N., Gadpayle, A. K., & Dutta, D. (2016). Prevalence and predictors of hyperprolactinemia in subclinical hypothyroidism. *European Journal of Internal Medicine*, 35,106-110. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.07.012>
- Shelly, S., Boaz, M., & Orbach, H. (2012). Prolactin and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, 11, A465-470. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.11.009>
- Shim, J. C., Shin, J. G. K., Kelly, D. L., Jung, D. U., Seo, Y. S., Liu, K. H., ... Conley, R. R. (2007). Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: A placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 22(5),332-40. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06071075>
- Shlik, J., Aluoja, A., Vasar, V., Vasar, E., Podar, T., & Bradwejn, J. (1997). Effects of citalopram treatment on behavioural, cardiovascular and neuroendocrine response to cholecystokinin tetrapeptide challenge in patients with panic disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*,22(5),332-40.
- Siafis, S., Tzachanis, D., Samara, M., & Papazisis, G. (2017). Antipsychotic Drugs: From Receptor-binding Profiles to Metabolic Side Effects. *Current Neuropharmacology*, 16(8),1210-1223. <https://doi.org/10.2174/1570159x15666170630163616>
- Sievertsen, G. D., Lim, V. S., Nakawatase, C., & Frohman, L. A. (1980). Metabolic Clearance and Secretion Rates of Human Prolactin in Normal Subjects and in Patients with Chronic Renal Failure. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*,50,846. <https://doi.org/10.1210/jcem-50-5-846>
- Smith, S., Wheeler, M. J., Murray, R., & O'Keane, V. (2002). The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22(2),109-14. <https://doi.org/10.1097/00004714-200204000-00002>
- Snyder, P. J., Jacobs, L. S., Utiger, R. D., & Daughaday, W. H. (1973). Thyroid hormone inhibition of the prolactin response to thyrotropin releasing hormone. *Journal of Clinical Investigation*,52,2324. <https://doi.org/10.1172/JCI107421>
- Sobrinho, L. G. (2003). Prolactin, psychological stress and environment in humans: Adaptation and maladaptation. *Pituitary*, 6, 35-39. <https://doi.org/10.1023/A:1026229810876>
- Sowers, J. R., Sharp, B., & McCallum, R. W. (1982). Effect of Domperidone, an Extracerebral Inhibitor of Dopamine Receptors, on Thyrotropin, Prolactin, Renin, Aldosterone, and 18-Hydroxycorticosterone Secretion in Man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 54,869. <https://doi.org/10.1210/jcem-54-4-869>
- Spigset, O., & Mjörndal, T. (1997). The effect of fluvoxamine on serum prolactin and serum sodium concentrations: Relation to platelet 5-HT(2A) receptor status. *Journal of Clinical Psychopharmacology*,17,292-297. <https://doi.org/10.1097/00004714-199708000-00009>
- Spitzer, M., Sajjad, R., & Benjamin, F. (1998). Pattern of development of hyperprolactinemia after initiation of haloperidol therapy. *Obstetrics and Gynecology*, 91,693-695. <https://doi.org/10.1097/00006250->

- Stahl, S. M. (2014). Stahl's Psychopharmacology. In *Igarss 2014*, 129,284. <https://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>
- Stamatelopoulos, K. S., Georgiopoulos, G. A., Sfrikakis, P. P., Kollias, G., Manios, E., Mantzou, E., ... Alevizaki, M. (2011). Pilot study of circulating prolactin levels and endothelial function in men with hypertension. *American Journal of Hypertension*, 24(5),569-73. <https://doi.org/10.1038/ajh.2011.16>
- Stefaneanu, L., Kovacs, K., Lloyd, R. V., Scheithauer, B. W., Young, W. F., Sano, T., & Jin, L. (1992). Pituitary lactotrophs and somatotrophs in pregnancy: a correlative in situ hybridization and immunocytochemical study. *Virchows Archiv B Cell Pathology Including Molecular Pathology*, 62(5),291-6. <https://doi.org/10.1007/BF02899695>
- Sugai, T., Suzuki, Y., Yamazaki, M., Shimoda, K., Mori, T., Ozeki, Y., ... Someya, T. (2016). High prevalence of obesity, hypertension, hyperlipidemia, and diabetes mellitus in Japanese outpatients with schizophrenia: A nationwide survey. *PLoS ONE*, 11(11), e0166429. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166429>
- Szarfman, A., Topping, J. M., Levine, J. G., & Doraiswamy, P. M. (2006). Atypical antipsychotics and pituitary tumors: A pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy*, 26(6), 748-58. <https://doi.org/10.1592/phco.26.6.748>
- Taylor, D., Paton, C., & Kapur, S. (2010). The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. In *Psychiatra Danubina*.
- Tewksbury, A., & Olander, A. (2016). Management of antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Mental Health Clinician*, 6(4), 185-190. <https://doi.org/10.9740/mhc.2016.07.185>
- Turrone, P., Kapur, S., Seeman, M. V., & Flint, A. J. (2002). Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics. *American Journal of Psychiatry*, 159, 133-135. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.1.133>
- Urban, R. J., & Veldhuis, J. D. (1991). A selective serotonin reuptake inhibitor, fluoxetine hydrochloride, modulates the pulsatile release of prolactin in postmenopausal women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 164, 147-152. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90645-8](https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)90645-8)
- Vasavada, R. C., Gonzalez-Pertusa, J. A., Fujinaka, Y., Fiaschi-Taesch, N., Cozar-Castellano, I., & Garcia-Ocaña, A. (2006). Growth factors and beta cell replication. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 38, 931-950. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2005.08.003>
- Veselinović, T., Schorn, H., Vernaleken, I. B., Schiffl, K., Klomp, M., & Gründer, G. (2011). Impact of different antidopaminergic mechanisms on the dopaminergic control of prolactin secretion. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31(2), 214-20. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31820e4832>
- Vilar, L., Fleseriu, M., & Bronstein, M. D. (2014). Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 58(1), 9-22. <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003002>
- Walters, J., & Jones, I. (2008). Clinical questions and uncertainty-prolactin measurement in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of Psychopharmacology*, 22(2 Suppl), 82-9. <https://doi.org/10.1177/0269881107086516>
- Wang, Z. M., Xiang, Y. T., An, F. R., Correll, C. U., Ungvari, G. S., Wang, C. Y., ... Chiu, H. F. K. (2014). Frequency of Hyperprolactinemia and Its Associations With Demographic and Clinical Characteristics and Antipsychotic Medications in Psychiatric Inpatients in China. *Perspectives in Psychiatric Care*, 50(4), 257-63. <https://doi.org/10.1111/ppc.12050>
- Wasada, T., Akamine, Y., Oma, H., Nawata, H., Motomatsu, T., Kato, K., & Ibayashi, H. (1978). Studies on the Changes of Serum FSH, LH and Prolactin Concentrations in Pubertal Twins. *Endocrinologia Japonica*, 25, 575-582. <https://doi.org/10.1507/endocrj1954.25.575>
- Wentzell, E. (2014). Masculinity and emotion in Mexican men's understandings of erectile dysfunction

- aetiology and treatment. *Culture, Health and Sexuality*, 16(2), 164-77. <https://doi.org/10.1080/13691058.2013.854409>
- Winters, S. J., & Troen, P. (1984). Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in hypogonadal men with hyperprolactinaemia. *Clinical Endocrinology*, 21(3), 257-63. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1984.tb03467.x>
- Woods, S. W. (2003). Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64(6), 663-7. <https://doi.org/10.4088/JCP.v64n0607>
- Xiang, Y. T., Wang, C. Y., Si, T. M., Lee, E. H. M., He, Y. L., Ungvari, G. S., ... Shinfuku, N. (2011). The low frequency of reported sexual dysfunction in Asian patients with schizophrenia (2001-2009): Low occurrence or ignored side effect? *Human Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1002/hup.1213>
- Yamaji, T., Shimamoto, K., Ishibashi, M., Kosaka, K., & Orimo, H. (1976). Effect of age and sex on circulating and pituitary prolactin levels in human. *Acta Endocrinologica*, 83, 711-719. <https://doi.org/10.1530/acta.0.0830711>
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., ... Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 20(2), 97-170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>
- Yavuz, D., Deyneli, O., Akpınar, I., Yıldız, E., Gözü, H., Sezgin, Ö., ... Akalin, S. (2003). Endothelial function, insulin sensitivity and inflammatory markers in hyperprolactinemic pre-menopausal women. *European Journal of Endocrinology*, 149(3), 187-93. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1490187>
- Yoon, H. W., Lee, J. S., Park, S. J., Lee, S. K., Choi, W. J., Kim, T. Y., ... Lee, B. O. (2016). Comparing the effectiveness and safety of the addition of and switching to aripiprazole for resolving antipsychotic-induced hyperprolactinemia: A multicenter, open-label, prospective study. *Clinical Neuropharmacology*, 39(6), 288-294. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000175>
- Yunilaynen, O. A., Starostina, E. G., Dzeranova, L. K., Kudryashkina, G. N., Kesselman, L. G., Baranov, P. A., & Dedov, I. I. (2016). Hyperprolactinemia associated with neuroleptic treatment: Clinical characteristics and an impact on sexual function. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii Imeni S.S. Korsakova*, 39(6), 288-294. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611611117-25>
- Zaidi, H. A., Cote, D. J., Burke, W. T., Castlen, J. P., Bi, W. L., Laws, E. R., & Dunn, I. F. (2016). Time Course of Symptomatic Recovery After Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Pituitary Adenoma Apoplexy in the Modern Era. *World Neurosurgery*, 96, 434-439. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.09.052>
- Zelaschi, N. M., Delucchi, G. A., & Rodríguez, J. L. (1996). High plasma prolactin levels after long-term neuroleptic treatment. *Biological Psychiatry*, 39(10), 900-1. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00589-7](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00589-7)
- Zhang, L., Curhan, G. C., & Forman, J. P. (2010). Plasma prolactin level and risk of incident hypertension in postmenopausal women. *Journal of Hypertension*, 28(7), 1400-5. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328339f254>
- Zhang, Y., Tang, Z., Ruan, Y., Huang, C., Wu, J., Lu, Z., ... Zeng, Y. (2018). Prolactin and thyroid stimulating hormone (TSH) levels and sexual dysfunction in patients with schizophrenia treated with conventional antipsychotic medication: A cross-sectional study. *Medical Science Monitor*, 24, 9136-9143. <https://doi.org/10.12659/MSM.913759>
- Zheng, W., Yang, X. H., Cai, D. Bin, Ungvari, G. S., Ng, C. H., Wang, N., ... Xiang, Y. T. (2017). Adjunctive metformin for antipsychotic-related hyperprolactinemia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Psychopharmacology*, 31(5), 625-631. <https://doi.org/10.1177/0269881117699630>