



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

“VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS ASOCIADAS A HIPERPROLACTINEMIA NO
SECUNDARIA”

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA

PRESENTA: DRA. ALEJANDRA MUÑOZ VALDIVIA

ASESORES:

TUTORA TEÓRICA: DRA. BRISA GISEL MONROY CORTÉS

TUTOR METODOLÓGICO: DR. JUAN JOSÉ CERVANTES NAVARRETE

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2023



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.

MARCO TEÓRICO

La prolactina (PRL) es una hormona adenohipofisaria que se identificó en 1970, misma que se ha estudiado como correlación a la actividad dopaminérgica y con el estrés. Su secreción se ve regulada por inhibición directa de las neuronas dopaminérgicas, las cuales se encuentran en la sección tuberoinfundibular del hipotálamo (James, Alcott & Ruiz, 2015). Existe considerable evidencia que la dopamina es el mayor factor inhibitorio, mientras que la norepinefrina y posiblemente la epinefrina regulan la liberación de la prolactina a nivel hipotalámico, así como la serotonina indirectamente estimula la secreción (Fava & Guaraldi, 1987).

La liberación de PRL desde la hipófisis se estimula por la serotonina y es inhibida por la dopamina, producida por las neuronas tuberoinfundibulares del núcleo arqueado del hipotálamo (James et al., 2015), siendo el principal factor regulador ya que actúa a través de la unión a receptores D2 y D4 en los lactótrofos de la hipófisis (Samperi & Lithgow, 2019). Además, la PRL tiene su propia inhibición por medio de un circuito de retroalimentación de asa corta hasta el hipotálamo (James et al. 2015). También se considera como factor inhibitorio a GABA y somatostatina (Samperi & Lithgow, 2019).

La PRL participa principalmente en las funciones reproductoras, siendo factor importante en el proceso de desarrollo gonadal (James et al., 2015), también actúa a través del sistema nervioso central y puede producir cambios conductuales (Sobrinho, 1998). En los adultos, contribuye a aspectos conductuales de la reproducción; concentraciones bajas se han asociado a una disminución de la libido (James et al., 2015). La mayoría de las funciones biológicas de la prolactina son, a través de las especies, asociadas al metabolismo y adaptación en el comportamiento hacia la paternidad y la inhibición del comportamiento sexual (Sobrinho, 1998). En mujeres, su concentración inicial es elevada en: embarazadas, periodo posparto y al ser estimulada la liberación por la succión del pezón; siendo esto considerado como hiperprolactinemia fisiológica (James et al., 2015).

Es importante agregar que la PRL también juega un importante rol en la función cerebral, incluyendo la regulación de la neurogénesis en la zona subventricular de los ventrículos laterales y en el giro dentado subgranular de la formación hipocampal, sugiriendo un potencial rol de la PRL en otros aspectos más que en la función reproductiva, incluyendo habilidades cognitivas (Tost et al., 2019).

Las concentraciones normales van de 5 a 25 ng/ml en mujeres y de 5 a 15 ng/ml en hombres, mismas que fluctúan a lo largo del día, alcanzando su mayor valor durante el

sueño, con su máxima secreción durante la etapa REM, con un típico pico entre las 4:00 y 6:00 horas (Levine & Muneyyirci-Delale, 2018). Su vida media es de 14 minutos y tiene un patrón de secreción episódico, pulsátil, con 4 a 14 episodios secretorios por día, teniendo cada pico una duración entre 67 y 76 minutos, con intervalos entre los pulsos de 93 a 95 minutos (Salazar-López-Ortiz et al., 2013).

Los niveles normales de PRL varían con base al sexo, etnia y la técnica de medición empleada, además, se debe tener precaución de obtener la muestra de sangre sin generar estrés excesivo al momento de la venopunción (Barrera, Jardines de la Luz & Mora Huerta., 2013). El tiempo óptimo para la toma de muestra es 2-3 horas después de despertar (Levine & Muneyyirci-Delale, 2018). La cromatografía de filtración en gel es un método cuantitativo, específico y estándar de oro para la identificación de PRL monomérica y bioactiva, sin embargo, es de alto costo y requiere mayor tiempo para su determinación, siendo ésta poco disponible en general. Existen técnicas alternativas no cromatográficas, siendo más utilizada la prueba de polietilenglicol (Barrera, Jardines de la Luz & Mora Huerta., 2013).

Dentro de los factores liberadores o modificadores de la PRL, se han encontrado algunos como los estrógenos, la serotonina (especialmente por medio de los receptores 5-HT₂ y 5-HT₃), la noradrenalina, opiáceos, TRH, T₄, histamina, glutamato, cortisol, CRH y oxitocina. Pudiendo ser estos influyentes de manera directa o indirecta, por ejemplo, los estrógenos pueden estimular la liberación de prolactina a través de la serotonina. El ejercicio, estimula la secreción de manera proporcional a la intensidad y la duración de la actividad (Samperi & Lithgow, 2019); además, el estrés emocional puede aumentar también la concentración de PRL (James et al., 2015), llegando a valores usualmente por arriba de 100mcg/L, sin embargo, el mecanismo no ha sido bien estudiado (Samperi & Lithgow, 2019).

La HPRL es el trastorno más común del eje hipotálamo-hipofisario, responsable del 20 a 25 % de los casos de amenorrea secundaria. Se puede detectar HPRL subclínica en más de 10% de la población (Salazar-López-Ortiz et al., 2013). La HPRL afecta comúnmente a las mujeres entre 25 y 34 años (Levine & Muneyyirci-Delale, 2018).

El algoritmo para el diagnóstico de HPRL en pacientes con fármacos que puedan elevar la PRL, consiste en repetir la medición sérica después de suspender dichos fármacos durante 72 horas si es posible; sin embargo, este manejo puede no ser seguro en el tratamiento ofertado en psiquiatría. Si no es posible suspender el tratamiento farmacológico, una resonancia magnética hipofisaria es aconsejada para descartar un

tumor selar o paraselar. Debido a los desafíos en la investigación de HPRL en tales escenarios, se recomienda verificar los niveles basales de prolactina previo al inicio de antipsicóticos (Samperi & Lithgow, 2019). Además de lo anterior, se requiere una historia clínica y exploración física completa, asociadas a la determinación de función tiroidea y prueba de embarazo, para así lograr excluir dos de las principales causas de HPRL secundaria (Barrera et al., 2013). Un nivel elevado de PRL, especialmente aquella que es medianamente elevada (20-40 ng/ml), debe ser confirmada por lo menos 2 muestras para descartar las fluctuaciones circadianas así como descartar otros factores causales de elevaciones transitorias (Levine & Muneyyirci-Delale, 2018).

Los síntomas más frecuentes en HPRL consisten en amenorrea u oligomenorrea, galactorrea e infertilidad (Berinder et al., 2005). La HPRL sérica de manera crónica se ha asociado a osteopenia y osteoporosis (Riecher-Rössler et al., 2013). También puede causar disfunción sexual, trastornos de la erección y anorgasmia (James et al. 2015). El hipogonadismo de la hiperprolactinemia resulta del efecto negativo de la prolactina en la secreción de Hormona Luteinizante (Sobrinho, 1998). Incluso, se ha visto que puede haber aumento de acné, aumento de peso, incremento en la adiposidad e hirsutismo (Levine & Muneyyirci-Delale, 2018).

El estrés crónico seguido de exposición al frío, ejercicio o inmovilización crónicos son asociados con un decremento gradual de la respuesta inducida por el estrés de la prolactina, lo cual sugiere la presencia de un proceso de adaptación en el que inicialmente se ve una elevación para después presentar una disminución paulatina. La respuesta de la prolactina en ratas durante la adquisición de la respuesta de adaptación condicionada significa disminución luego de repetidas exposiciones a situaciones estresantes (Fava & Guaraldi, 1987).

En un estudio retrospectivo llevado a cabo en Escocia, se estimó la prevalencia y la incidencia de HPRL en el periodo de 1993 a 2013, se recolectaron un total de 32,289 muestras séricas de participantes, donde como resultado se reportó que el 15% de la HPRL se consideró como idiopática, además, el pico máximo de la incidencia de ésta fue en mujeres jóvenes (Soto-Pedre et al., 2017).

En un estudio suizo donde participaron 271 mujeres con HPRL se encontró como hallazgo que 74 (29%) de ellas no contaban con un tumor hiposifario visible por medio de resonancia magnética (Berinder et al., 2005).

Existe un concepto conocido como “hiperprolactinemia transitoria” que es diagnosticada en pacientes con elevación inexplicada en una sola muestra que se normaliza espontáneamente al repetir la prueba. Se ha encontrado que estos valores pueden variar en un rango de 13.4 a 77 ng/ml siendo más común en mujeres, teniendo una duración usual de 1-3 días (Malik et al., 2019). En lo que respecta a la hiperprolactinemia

no tumoral (o idiopática, como suele denominarse también); el diagnóstico es por exclusión, al descartarse la presencia de un adenoma hipofisario (Hernández, Santana, Hung, Alonso & Cabrera, 2005), siendo aproximadamente este tipo de HPRL perteneciente al 20% del total de elevaciones de PRL(Giménez Palop et al., 2005).

Dentro de otras causas principales que se deben de considerar en la HPRL se encuentra el “Efecto Stalk” de lesiones selares o paraselares, es decir, cualquier lesión que permita la interrupción de las vías dopaminérgicas debido a compresión del tallo hipofisario. También se debe tomar en cuenta lesiones en vasos portales, que sea secundaria a falla renal, cirrosis hepática o síndrome de ovario poliquístico(Samperi & Lithgow, 2019).

La macroprolactinemia se define como la presencia de cantidades elevadas de esta isoforma de la PRL en suero, en conjunto con concentraciones normales de PRL monomérica. La macroprolactina es un complejo antígeno- anticuerpo conformado por PRL monomérica e IgG unidos, la mayoría de los casos se trata de enfermedades autoinmunes. La prolactina monomérica (23 kDa) representa 80-95%, siendo la de mayor actividad biológica; la PRL dimérica (48-56 kDa) del 15 al 30% y la PRL polimérica (>150 kDa) del 0 al 10%. Se puede manifestar con valores suprafisiológicos de PRL sin síntomas como amenorrea o galactorrea, en conjunto con tomografía axial computarizada sin alteraciones hipofisaria. El diagnóstico es bioquímico y usualmente se alcanzan niveles medianamente elevados entre 25 y 100 ng/ml, y solo es posible cuantificar las distintas isoformas por medio de cromatografía líquida en columna de gel, pero como ya se mencionó, es costosa y trabajosa(García Lizaso & García García, 2018). En el paciente con HPRL asintomática, se recomienda investigar macroprolactinemia(Barrera et al., 2013).

La hiperprolactinemia puede dividirse en diversas causas, entre ellas fisiológicas, patológicas, farmacológicas y enfermedades sistémicas. Dentro de las fisiológicas las relacionadas con mayor nivel sérico se encuentra la lactancia y el embarazo; en otro sentido, el estrés se considera como causa fisiológica, aunque no con alteraciones importantes. Como causas patológicas se consideran como las que presentan daño del tallo hipotálamo-hipofisario o daño a hipófisis, siendo la principal causa los tumores hipofisarios. Dentro de las causas farmacológicas los antipsicóticos de han relacionado con mayor frecuencia, en primer lugar, risperidona. Para el apartado de enfermedades sistémicas, se podría encontrar síndrome de ovario poliquístico(Barrera et al., 2013).

Las concentraciones de PRL pueden elevarse hasta 20 veces más bajo tratamiento con fármacos antipsicóticos, esto debido al bloqueo de los receptores de la dopamina en la

hipófisis, que resulta en un aumento de la síntesis y liberación de prolactina, siendo dentro de un rango de 19.6-240 ng/ml(Malik et al., 2019) y el nivel máximo de la prolactina asociado a estos fármacos se presenta aproximadamente a la semana de su administración(Barrera et al. 2013). El antipsicóticos con el que se ha encontrado mayor relación con la elevación de esta hormona es la Risperidona(Perry et al., 2015). Otros fármacos que pueden aumentar el nivel sérico son los anticonceptivos orales a altas dosis (35 mcg)(Samperi & Lithgow, 2019), los estrógenos, los antidepresivos tricíclicos, antieméticos, opioides, los serotoninérgicos y antihipertensivos como el propranolol (James et al., 2015; Samperi & Lithgow, 2019).

La HPRL en hombres se asocia con una baja concentración de testosterona, y en ambos sexos se relaciona con una reducción de la libido. Se ha estudiado que en roedores la concentración de PRL aumenta de forma paralela al aumento de la corticosterona como respuesta al estrés; así como ante la inmovilización prolongada, la hipoglucemia, algún proceso quirúrgico y la exposición al frío(James et al, 2015). También parece incrementar el tono opioide, ya que se ha visto que en ratas con HPRL inducida presentan mayor analgesia con disminución en la respuesta a choques eléctricos y reduce el núcleo de temperatura(Sobrinho, 1998).

Los hiperprolactinomas son de las primeras causas de elevación de prolactina, niveles > 94 ng/ml tienen 97% de especificidad en la identificación de una verdadera hiperprolactinemia(Malik et al., 2019). Puede elevarse también brevemente tras una crisis convulsiva epiléptica, por lo que la rápida valoración de sus concentraciones posible convulsión, puede ayudar a diferenciarla de una pseudoconvulsión(James et al., 2015). De hecho, los niveles se pueden elevar hasta dos veces después de una convulsión cuando se obtiene la muestra sanguínea dentro de 10-20 minutos posteriores de la convulsión, sugiriendo el diagnóstico de crisis convulsiva epiléptica con una sensibilidad del 46.1-60% y una especificidad del 96%(Malik et al., 2019).

Las mujeres con una historia reciente de ganancia ponderal (mayor a 5kg en el último año) en ausencia de cambios en la dieta, ejercicio o hábito tabáquico, así como en ausencia de una enfermedad endócrina definida, han resultado con niveles de PRL significativamente más altos (Sobrinho, 1998). La prolactina estimula la ingestión de comida en algunas especies animales(Ochoa-Amaya et al., 2010), además, es producida por el mismo tejido adiposo y estimula la adipogénesis e inhibe la lipólisis; promoviendo la resistencia a la insulina (Levine & Muneyyirci-Delale, 2018).

Se ha publicado que experiencias traumáticas durante la infancia, tales como la separación de los padres o convivir con un padre alcohólico, predisponen a HPRL (James et al., 2015).

La HPRL asintomática es mucho más común en la población general que en la clínica de hiperprolactinemia patológica e, igualmente, es significativamente asociada a la privación paterna en la infancia (Sobrinho & Almeida-Acosta, 1992). La importancia de la ausencia o un padre alcohólico es por dos razones: la primera es que no brinda apoyo emocional a la madre cuyas necesidades emocionales recaen completamente sobre el niño, la segunda es que no ayuda a liberar al niño de la madre y no proporciona una alternativa modelo (Sobrinho & Almeida-Acosta, 1992).

Se ha concluido que hay fuerte evidencia que soporta la relación entre una experiencia traumática en la infancia e hiperprolactinemia (Assies et al., 1992). La mayoría de las mujeres con prolactinomas o hiperprolactinemia idiopática (es decir, hiperprolactinemia sin evidencia angiológica de un tumor hipofisario), fueron criadas en su infancia, ya sea sin un padre o con un padre alcohólico o violento (Sobrinho, 1998). No obstante, está claro que la HPRL de una mujer es difícilmente explicada por la muerte, el alejamiento o el alcoholismo de su padre unos 10-20 años antes. Condiciones de la vida temprana, posiblemente se relacionan con una prolongación de la relación simbiótica temprana entre madre e hijo, en ausencia de un padre que proporcione soporte para ambos y un modelo alternativo y el amor de objeto al niño, predisponen a algunas mujeres a reaccionar con hiperprolactinemia a eventos específicos posteriores en la vida (Sobrinho, 1998).

Además, se ha relacionado la abstinencia por consumo de alcohol con los niveles de prolactina sérica. En un estudio longitudinal observacional, se concluyó que la prolactina se elevó significativamente en los pacientes con dependencia a alcohol durante la abstinencia del mismo, sin mostrar una rápida disminución después del cese del consumo. Además, la asociación con la severidad de la abstinencia y dependencia se pudo reflejar por lo menos parcialmente en los individuos con alteraciones en las vías dopaminérgicas y glutaminérgicas (Wilhelm et al., 2011).

El hipotiroidismo aumenta la concentración de prolactina debido a que la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) estimula la liberación de prolactina. Si la hiperprolactinemia no es relacionada con fármacos, se deben descartar otras causas como hipofunción tiroidea o tumores hipofisarios (Riecher-Rössler et al., 2013).

Ha sido también reportado que el hipotiroidismo puede causar un incremento en la PRL por el aumento de la liberación de hormona tirotrópina (TRH). Basado en algunas observaciones y experiencias en donde la PRL y el perfil tiroideo solicitado en pacientes con trastornos menstruales, cuando el paciente es hipertiroides, la prolactina elevada

regresa al nivel normal después del tratamiento para hipertiroidismo. Se realizó un estudio donde se concluyó que los niveles séricos de prolactina en pacientes con hipertiroidismo son mayores que en pacientes eutiroideos, y también que un mayor porcentaje de los pacientes con hipertiroidismo padecen hiperprolactinemia (Sanjari et al., 2016). Además, se ha demostrado que la liberación de (TRH) incita a la liberación de prolactina con un efecto visto dentro de los 15-30 minutos de una infusión intravenosa (Levine & Muneyyirci-Delale, 2018).

También se pueden experimentar a veces síntomas depresivos como disminución de la libido o dispareunia, irritabilidad y/o ansiedad (James et al., 2015). Estos síntomas conductuales suelen resolverse de manera proporcional a una disminución de prolactina sérica luego del tratamiento quirúrgico en prolactinomas (James et al., 2015). La HPRL se presenta aproximadamente en 80% de los individuos con algún tipo de síntoma psiquiátrico en la población de un estudio reportado en el 2000, esta condición hormonal es un factor de riesgo para la ocurrencia de alteraciones emocionales 3 veces mayor que la población en general (Oliveira et al., 2000). Los niveles de prolactina han mostrado correlación negativa con la memoria verbal y visual, así mismo con la velocidad del proceso de pensamiento. La reducción de niveles de prolactina con cabergolina en pacientes con prolactinoma fueron asociados con mejoría en la cognición en cuatro dominios, incluyendo velocidad del proceso de pensamiento, memoria de trabajo, memoria visual y resolución de problemas (Tost et al., 2019).

La investigación en la rama de la psicología ha encontrado que la HPRL es común en individuos con trastornos psiquiátricos más que en la población general. Se hipotetiza que el aumento en la dopamina en la psicosis puede ser, en parte, un regulador respuesta para regular a la baja el aumento inducido por el estrés en el aumento de PRL (Levine & Muneyyirci-Delale, 2018).

Los episodios vitales de gran estrés, también se han asociado a galactorrea, aún sin aumento de prolactina (James et al., 2015). Hay estudios que incluso han reportado que los niveles de cortisol y prolactina se incrementan durante el desempleo, y que también se han correlacionado positivamente con la Escala de Experiencias de Vida (Biondi & Picardi, 1999). Esta escala se trata de una encuesta con 57 preguntas autoaplicables que permiten señalar los eventos que se han experimentado el último año (Sarason et al., 1978). Parece que el grado en el aumento de la PRL se correlaciona con la calidad e intensidad de las situaciones de estrés y como se percibe de manera individual (Fava & Guaraldi, 1987). Estudios conducidos bajo la hipnosis encontraron que la secreción de prolactina aumenta con relación al enojo provocado por experiencias humillantes,

mientras que en estos mismos estudios se ha visto que el cortisol se asocia con sorpresa e intimidación(Levine & Muneyyirci-Delale, 2018).

Se ha definido el estrés como una estado físico y emocional siempre presente en la persona como resultado de vivir; se intensifica como respuesta no específica a un cambio interno, externo o amenaza, y no siempre es negativo(Ridner, 2004). Existen conceptos similares que es importante clarificar; el estrés, sienta el principal concepto en este trabajo, se puede definir como una respuesta biológica no específica a la demanda o a un estresor que no necesariamente es dañino para el individuo; el distrés, es una respuesta no específica, biológica o emocional a una demanda o a un estresor que es dañino para el individuo; el distrés biológico, son cambios fisiológicos potencialmente dañinos que ocurren en el cuerpo humano en respuesta a un estresor; el distrés psicológico, es un estado emocional incomodo experimentado por un individuo en respuesta a un estresor específico o demanda que resulta en daño, tanto temporal como permanente, para la persona(Ridner, 2004). Como se mencionó, se tomará la definición de estrés ya que, aunque no deba a una experiencia dañina, el contar con una vivencia ya sea deseada o no, puede generar cambios en la prolactina.

Para la valoración de eventos vitales, existe la escala de reajuste social creada por Holmes y Rahe, consiste en uno de los instrumentos más utilizados para medir la magnitud de estrés que ha experimentado una persona durante un año. Enlista 43 eventos vitales que, con base en su experiencia clínica, Holmes y Rahe identificaron como acontecimientos estresantes que preceden una enfermedad y que requieren de un reajuste por parte de la persona. En el estudio original, los autores pidieron a 394 jueces que juzgaran la severidad de 43 situaciones en términos del cambio de un estado existente en la vida de una persona. Así, los jueces asignaron un valor entre 0 y 1000 a cada ítem; teniendo como referencia el ítem matrimonio, al que se le asignó un valor arbitrario de 500 puntos. Al valor asignado a cada ítem o situación, promediado entre los diferentes jueces, se le llamó Unidad de Cambio de Vida (UCV). UCV, significa solamente el grado de reajuste vital (promedio) que demanda dicha situación, independientemente de su deseabilidad/indeseabilidad, significado psicológico o emoción que evoca(Bruner et al., 1994). La suma de los puntajes indica la magnitud de estrés vital experimentado por una persona(Acuna et al., 2012). La versión en México fue realizada por Bruner et al. (1994), obtuvieron los puntajes UCV para los 43 eventos vitales de una versión en español. Encontraron que los jueces mexicanos tendieron a evaluar el orden de severidad de los eventos vitales de forma similar tanto entre sí como respecto a los jueces estadounidenses del estudio original de Holmes y Rahe(Purriños, 2013).

Pacientes con hiperprolactinemia manifiestan mayormente ansiedad y somatización en comparación con los controles, basándose en la hipótesis que los efectos en el comportamiento dependen con su interacción con las hormonas gonadales(Galynker y Still, 1982).

El aumento del estrés antes de iniciar un protocolo de investigación, sentirse presionado por el tiempo, el enojo seguido de una experiencia estresante y el grado de neuroticismo medidos por el inventario de personalidad de Eysenck han sido relacionados por una respuesta en la prolactina mayor(Biondi y Picardi, 1999), este inventario ha sido estudiado y traducido al español, para que por medio de diferentes criterios de comportamiento externos se logre discriminar las medidas de personalidad(García Sevilla et al., 1979). Se han encontrado diferencias no significativas en los valores de prolactina con relación al estrés o dolor causado por la venopunción, lo cual sugieren que la hiperprolactinemia está ligada al estrés emocional(Fava & Guaraldi, 1987).

Se ha sugerido que algunos casos de galactorrea en mujeres existen en condiciones psicosomáticas. Algunos de los pacientes han sido criados en un entorno familiar en el que el padre se encuentra ausente, no es importante o se considera amenazante(Nunes et al., 1980). La ausencia de uno o ambos padres, o la presencia de un padre alcohólico o violento, fueron características en una población control en un estudio de 101 pacientes con hiperprolactinemia y/o galactorrea donde se buscaron datos biográficos(Nunes et al., 1980).

Se realizó un estudio de casos y controles donde se compararon 52 pacientes con HPRL contra un grupo de 52 personas sanas, como resultado se obtuvo que los pacientes con hiperprolactinemia reportaron significativamente más eventos de vida, definidos como cambios discretos en el ambiente social o personal del sujeto, que el grupo control(Sonino et al., 2004). Estos eventos de vida se dividieron como entradas (involucra el conocer nuevas personas), salidas (involucra la pérdida de una persona en el campo social de la vida del sujeto), eventos deseables o indeseables y eventos controlados o incontrolados. En este mismo estudio, el 30.8% de los pacientes integraron para diagnóstico de Trastorno depresivo mayor de acuerdo al DSM-IV, siendo de igual manera separados por grupos con o sin TDM, con diferencias significativas en los eventos de vida(Sonino et al., 2004).

Los estados psicológicos se correlacionan con la HPRL en los humanos. Existe un gran acuerdo que los pacientes con HPRL presentan una inusual prevalencia de trastornos depresivos(Sobrinho, 1998). Hallazgos similares se han reportado en otros estudios en los cuales mujeres con hiperprolactinemia patológica tienen mayor depresión y ansiedad comparado con controles de mujeres en puerperio(Sobrinho, 1998).

Ha habido reportes de HPRL en pacientes sin previo tratamiento antipsicótico en su primer episodio de psicosis y en pacientes un estado mental de riesgo para desarrollarla(Riecher-Rössler et al., 2013). Las características sociodemográficas y clínicas analizadas en un estudio de pacientes vírgenes a tratamiento en su primer episodio psicótico fueron sexo, edad, nivel de educación y diagnóstico (esquizofrenia, Trastorno esquizoafectivo y Trastorno esquizofreniforme); sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre el grupo de pacientes con y sin antipsicótico previo(Riecher-Rössler et al., 2013), dichos grupos fueron comparados con su mismo sexo. Los síntomas negativos según la escala de PANSS son fuertemente relacionados con el aumento de prolactina en mujeres(Riecher-Rössler et al., 2013). El hallazgo más novedoso ha sido que se ha encontrado una asociación lineal negativa entre los niveles de PRL y las puntuaciones de la función ejecutiva, lo que sugiere que niveles más altos son perjudiciales para las capacidades de la función ejecutiva, incluso llegando a sugerir a la PRL como un biomarcador asociado a la velocidad del deterioro en sujetos con psicosis temprana(Montalvo et al., 2014). Existe relación genética entre la prolactina y la psicosis esquizofrénica; el gen de la prolactina ha sido localizado en el cromosoma 6p21 y esta región se ha discutido como un locus para la susceptibilidad a esquizofrenia(Riecher-Rössler et al., 2013), sugiriendo algunos estudios genéticos que ciertos pacientes con esquizofrenia pueden contar con una predisposición para HPRL consistiendo en un polimorfismo funcional 1449 g/t del gen de la PRL(Petruzzelli et al., 2018).

En otro estudio con pacientes en su primer episodio psicótico sin previo tratamiento neuroléptico encontraron que la hiperprolactinemia está presente en más del 30% de los pacientes vírgenes a tratamiento, así mismo, encontraron que está presente en el 20% de los individuos que se consideran con un riesgo mental para psicosis; incluso en estados prodrómicos(Aston et al., 2010).

Se monitorizó la prolactina en pacientes ingresados a una unidad de urgencias en un grupo de pacientes en Reino Unido, teniendo la HPRL una prevalencia de hasta el 13%. De los 67 pacientes con hiperprolactinemia solo 32 (48%) se encontraban en tratamiento farmacológico durante su admisión. Los diagnósticos más comunes en esta población eran episodio psicótico, esquizofrenia y Trastorno por consumo de sustancias (alcohol)(Perry et al., 2015).

Se estudiaron 57 pacientes que no hubieran recibido tratamiento antipsicótico vía oral por al menos los últimos 3 meses y por al menos 6 meses en caso de ser de depósito. Se encontró que los niveles más altos de prolactina fueron encontrados en el grupo de pacientes con características clínicas de esquizofrenia desorganizada y paranoide, correlacionando positivamente los niveles de prolactina sérica con los niveles de

estradiol solo en el grupo paranoide(Segal et al., 2007). En Investigaciones previas se ha sugerido que los cambios en el patrón de la prolactina se presentan durante la exacerbación de enfermedad crónica, sin hacer énfasis en algún tipo de esquizofrenia(Davis et al., 1985).

Los mecanismos que medían el incremento de los niveles de prolactina en los sujetos con psicosis que no reciben fármacos antipsicóticos son pobremente entendidos. Además, los niveles de prolactina pueden incrementar por el estrés, el cual puede contribuir al aumento en la población con trastornos psicóticos vírgenes a tratamiento(Montalvo et al., 2014).

En años recientes se ha propuesto que la HPRL y la intolerancia a la glucosa puede ser independiente del tratamiento con antipsicóticos, al menos en un subgrupo de pacientes con psicosis, sugiriendo que la esquizofrenia por sí misma podría caracterizarse por regulación anormal de los niveles de PRL, proponiendo que en conjunto con el metabolismo lipídico podría ser relacionado a una fase aguda del episodio de psicosis(Petruzzelli et al., 2018).

Mientras se ha investigado sobre las conexiones de los distintos sistemas dopaminérgicos, se ha encontrado evidencia que tanto el sistema tuberoinfundibular como el mesocorticolímbico, pueden estar regulados por receptores D2. Estos receptores se han asociado con la actividad de las neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares, así mismo las funciones cognitivas y afectivas del sistema mesocorticolímbico(Wilhelm et al., 2011).

Se han visto como potenciales blancos para mejorar la cognición en la esquizofrenia y trastorno depresivo mayor las hormonas tiroideas y la prolactina, las cuales han sido asociadas con los síntomas psicopatológico en pacientes con algún trastorno mental serio(Tost et al., 2019), esto se puede traducir en la influencia que ejerce los niveles de prolactina sobre los síntomas cognitivos en un episodio depresivo. En un estudio trasversal de 120 hombres y mujeres reportaron que los niveles altos de prolactina en hombres fueron asociados con un clúster de síntomas incluyendo baja cognición, bajo bien estar y altos niveles de depresión(Tost et al., 2019).

Se ha estudiado que las mujeres con hiperprolactinemia presentan mayor depresión severa, hostilidad y ansiedad que las mujeres sin dicha alteración. El síndrome depresivo, hostilidad y ansiedad en mujeres que refieren amenorrea, especialmente asociada con disminución en la libido y galactorrea, pueden ser manifestaciones de hiperprolactinemia(Galynker & Still, 1982).

La HPRL reduce la habilidad de las neuronas tuberoinfundibulares para sintetizar dopamina(Torner, 2016). La secreción de esta hormona debido a la exposición temprana al estrés induce diversas alteraciones en el cerebro, lo cual incrementa la

posibilidad para tener un trastorno de ansiedad o depresivo en la adultez(Lajud et al., 2013). En un estudio donde se administró prolactina durante la vida postnatal temprana en ratones disminuye la neurogénesis hipocampal y la supervivencia celular del bulbo olfatorio que pueden ser relacionados con síntomas depresivos observados en la adultez(Lajud et al., 2013). En adultos, la administración de prolactina modifica la actividad dopaminérgica mesolímbica y nigroestriada, así, esto es concebible con que el incremento temprano de la prolactina resulta en una disfunción dopaminérgica, sin embargo, se necesitan más estudios(Lajud et al., 2013).

El potencial interés en los efectos de la prolactina en las funciones cognitivas ha sido investigado en estudios animales y humanos. En modelos animales, los datos sugieren que un balance adecuado de prolactina podría ser requerido para un balance cognitivo(Tost et al., 2019).

Un estudio reciente mostró una reducción del volumen en la materia gris del hipocampo izquierdo, corteza orbitofrontal izquierda, corteza frontomedial derecha y corteza frontoinferior derecha en pacientes con prolactinoma(Tost et al., 2019).

La activación de oxitocina y PRL durante la lactancia contribuye a la atenuación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y desencadena un estado de ánimo positivo. Por lo tanto, las alteraciones en estos sistemas podrían contribuir al desarrollo de los trastornos afectivos observados en el postparto(Torner, 2016).

En un estudio portugués donde se evaluaron 32 paciente con hiperprolactinemia de diversas etiologías, se encontró que la hiperprolactinemia representa un riesgo de 3,52 para depresión(Oliveira et al., 2000).

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen diferencias entre las variables sociodemográficas y clínicas en mujeres con hiperprolactinemia no secundaria con diagnóstico de trastorno depresivo mayor vs mujeres sin hiperprolactinemia con trastorno depresivo mayor?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA A INVESTIGAR

La prolactina es una hormona en la cual su aumento se ha relacionado con diversos procesos tanto fisiológicos, como embarazo o lactancia; patológicos como la presencia de un adenoma hipofisiario o secundaria al uso de psicofármacos como los antipsicóticos. Sin embargo, en la práctica clínica se han identificado pacientes en los que, a pesar de no contar con las condiciones previamente mencionadas como causa de hiperprolactinemia secundaria, se ha encontrado aumento de prolactina. Por otro lado, se han observado otros casos en los que se puede reconocer un factor causal evidente, no obstante, cabe destacar que se llega a encontrar un nivel de prolactina

mayor al esperado con relación a la causa posiblemente relacionada; es decir, se ha observado en estudios que la hiperprolactinemia secundaria a tratamiento antipsicótico se esperarían un resultado por debajo de 100 ng/ml, sin embargo, se han identificado prolactina en ocasiones hasta por arriba de 200ng/ml a pesar de descartar la presencia de un adenoma hipofisiario por medio de un estudio de imagen cerebral.

Por lo anterior, sería importante identificar otras variables que llegan a aumentar el nivel de prolactina, ya que esto es importante para la toma de decisiones en el tratamiento farmacológico debido a las implicaciones clínicas que tiene el tener alteraciones en esta hormona. No obstante, no siempre se cuenta con el acceso a recursos para la evaluación de la prolactina, por ejemplo, en un primer nivel de atención; sin embargo, sí se llega a requerir el inicio de un tratamiento psiquiátrico que podría tener un impacto en el nivel sérico de prolactina. Por lo anterior, podría ser de relevancia que al conocer dichos factores que podrían tener una relación con hiperprolactinemia, se tomaran en cuenta para la elección del tratamiento y así, disminuir el riesgo de aumento en la prolactina, a pesar de no contar con la disposición de la prueba de laboratorio.

Además, en un nivel hospitalario, los costos en la hospitalización se ven incrementados al solicitar estudios de imagen como resonancia magnética de cráneo para descartar algún adenoma hipofisiario, no obstante, dichos estudios de gabinete podrían verse disminuidos al encontrar en los pacientes hospitalizados diversos factores que se ven asociados a la hiperprolactinemia clínicamente manifiesta o no, y como consecuencia se podría disminuir los costos generados durante su hospitalización, sin realizar estudios de imagen que probablemente no arrojarán un resultado que influya en el tratamiento del paciente, y quizá se podría optar únicamente por una evaluación longitudinal del nivel de prolactina siendo un estudio económico en comparación con una resonancia magnética.

JUSTIFICACIÓN

Se ha identificado de forma frecuente alteraciones en prolactina sérica dentro de pacientes hospitalizados, por ello, es importante realizar este estudio con la finalidad de identificar factores asociados a hiperprolactinemia no secundaria, enfocándonos principalmente en pacientes con síntomas depresivos ya que es la mayor parte de nuestra población. También se han relacionado al aumento de prolactina la presencia de eventos vitales o antecedente de violencia familiar, los cuales se pueden evaluar a través de una escala de reajuste social de Holmes y Rahe(Bruner et al., 1994).

Es importante determinar los factores que se ven relacionados con hiperprolactinemia para así poder disminuir las intervenciones con estudios de gabinete en ocasiones innecesarios; así como para la toma de decisiones para el tratamiento a utilizar en el

trastorno psiquiátrico subyacente. Además, es relevante tener un monitoreo general de prolactina independiente al uso de psicofármacos, ya que la elevación de esta hormona se ve relacionada con características clínicas como disminución de la libido e incluso en manifestaciones de síntomas depresivos.

Al estudiar los eventos cotidianos que podrían estar relacionados con hiperprolactinemia, se puede incluso llegar a la toma de decisiones farmacológicas para evitar que la hiperprolactinemia llegue a valores más elevados en los que se presente de manera clínica; en otras palabras, el encontrar relación con eventos vitales nos puede apoyar a la elección de tratamiento para evitar que dicha hiperprolactinemia que se encontraba subclínica previo al uso de psicofármacos, pueda aumentar a un valor mayor y se manifieste clínicamente con las diferentes gamas de síntomas que se han visto relacionada a ésta, ya sea ante una exposición transitoria o crónica. Esto también sería de relevancia en el primer de atención, ya que en muchas ocasiones no se cuenta con el acceso a pruebas de laboratorio, sin embargo, si se llega a requerir el uso de psicofármacos; por lo tanto, al identificar estos factores, se podrían considerar para la elección del tratamiento farmacológico a pesar de no contar con un nivel basal de prolactina.

Podemos agregar que, teniendo el ejemplo de un o una paciente que mantenga tratamiento con psicofármacos, siendo los antipsicóticos mayormente relacionados con hiperprolactinemia como ya se mencionó, se ha podido observar que, a pesar de mantener la misma posología e incluso la misma duración del tratamiento farmacológico, la respuesta de la prolactina no siempre es la misma o la esperada. Continuando así en ese ejemplo, se ha identificado que la prolactina en ocasiones se puede elevar en mayor cantidad o mantenerse en rangos normales, y debido a ello, es importante realizar una búsqueda de otros factores asociados que puedan llegar a influir en el aumento en mayor o menor medida de la prolactina sérica, en nuestro caso, la evaluación de eventos cotidianos relacionados con aumento de estrés.

OBJETIVOS

Objetivo general: Relacionar las variables sociodemográficas y clínicas asociadas con hiperprolactinemia no secundaria en mujeres con trastorno depresivo mayor al momento en que fueron hospitalizadas en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Objetivos específicos:

1. Recabar del expediente los niveles séricos de prolactina al ingreso hospitalario en mujeres con diagnóstico de Trastorno depresivo mayor.
2. Describir las variables recabadas del expediente sociodemográficas (edad, estado civil, estado laboral, escolaridad, nivel socioeconómico) y clínicas (consumo de alcohol, consumo de tabaco, antecedente y que el último año refiera violencia por parte de uno o ambos padres, violencia sexual, violencia psicológica, consumo perjudicial de alcohol por parte del padre, abandono por parte del padre, gravedad de episodio depresivo, perfil tiroideo, índice de masa corporal, comorbilidad psiquiátrica, comorbilidad médica, antidepresivos, benzodiacepinas, anticonvulsivos, Escala Reajuste Social de Holmes-Rahe).
3. Relacionar variables sociodemográficas y clínicas con el nivel de prolactina en mujeres con diagnóstico de Trastorno depresivo mayor sin hiperprolactinemia secundaria.

HIPÓTESIS GENERAL

Existirán variables clínicas y/o sociodemográficas con valores significativamente diferentes entre los grupos con y sin hiperprolactinemia no secundaria.

DESCRIPCIÓN DE METODOLOGÍA Y PROCEDIMIENTO

-Diseño de estudio:

Tipo de estudio: De acuerdo con la medición en el tiempo es un estudio: transversal; de acuerdo con la recolección de la información es un estudio: retrospectivo; De acuerdo con la asignación de las variables es un estudio: Observacional y analítico.

-Población: Mujeres de 18 a 40 años hospitalizadas en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM) con diagnóstico de trastorno depresivo mayor en el periodo del 1ro de julio 2020 al 30 de junio 2022 (2 años).

-Muestra: Pacientes mujeres que hayan sido hospitalizadas en el INPRFM y que cuenten con prolactina sérica con muestra al ingreso, así como diagnóstico de trastorno depresivo mayor registrado al egreso.

El tamaño de muestra se realizó con la fórmula para calcular la correlación entre los factores e hiperprolactinemia. Resultó un total de 194 participantes consultando las tablas de libro Jacob Cohen para proporciones con el 95% de confiabilidad y 90% de potencia(Cohen, 1977).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

-Criterios de inclusión:

- Todas las mujeres en el rango de edad de 18 a 40 años que se hayan hospitalizado dentro del periodo del 1ro de julio 2020 al 30 de junio 2022 que cuenten con nivel de prolactina sérica al ingreso, así como dentro de su diagnóstico de egreso cuenten con Trastorno depresivo mayor.

-Criterios de exclusión:

- Pacientes que a su ingreso cuenten con hiperprolactinemia secundaria a procesos patológicos entre ellos adenoma hipofisiario y/o antecedente referido de epilepsia; uso de fármacos antipsicóticos; o causas fisiológicas como embarazo y lactancia.
- Pacientes que a su ingreso cuenten con tratamiento a base de algún antipsicótico, o uso recurrente de antiemético como metoclopramida.

-Criterios de eliminación:

- Aquellos expedientes en los que no se encuentre la información necesaria para abarcar las variables consideradas.

PROCEDIMIENTO

Se obtendrá información por medio de la evaluación de expedientes de mujeres que ingresaron a tratamiento hospitalario, con diagnóstico de Trastorno depresivo mayor al egreso según los criterios de DSM-5 y acorde con los criterios de inclusión.

Se revisarán los resultados de nivel de prolactina reportados al ingreso, para posteriormente clasificar a las participantes según los rangos descritos en el apartado de variables.

Luego, se obtendrá la información correspondiente según las variables de estudio de forma categórica por medio del expediente electrónico, y posteriormente se aplicará la escala de reajuste social de Holmes-Rahe por medio de los datos encontrados en el expediente, donde se considerará la variable dicotómica y se considerará si la participante cuenta con 3 o más ítems de los 10 primeros de la escala.

Finalmente, se realizará la correlación de los niveles de prolactina con las variables sociodemográfica y clínicas a través de la prueba estadística correspondiente.

VARIABLES

- Dependientes

-Prolactina sérica: Cualitativa ordinal (Barrera, Jardines de la Luz & Mora Huerta., 2013; Salazar-López-Ortiz et al., 2013)

Nivel de prolactina	Concentración ng/ml	Probable etiología
Normal	3 a 10	-
Normal grupo 2	10 a 24	-
Leve	25 – 50	Etiología variable. Probablemente funcional
Moderada	51 – 100	Sospechoso de tumor o medicamentosa
Severa	101 – 200	Altamente sospechoso de tumor (probable microprolactinoma)
Muy severa	>200	Muy posible macroprolactinoma

➤ Independientes

-Características sociodemográficas:

- Edad 18-40 años: Cuantitativa razón, con intervalos de; 18-28 años y 29-40 años.
- Estado civil: Cualitativa nominal dicotómica; Con o sin pareja.
- Estado laboral: Cualitativa nominal dicotómica; Con o sin empleo.
- Escolaridad: Cualitativa nominal dicotómica; Activa o inactiva.
- Nivel socioeconómico: Cualitativa ordinal. Basado en el Nivel Socio Económico AMAI otorgado por trabajo social de la institución.

-Características clínicas:

- Escala de reajuste social de Holmes-Rahe(Holmes & Rahe, 1967; Bruner et al., 1994): De forma general, se le asigna un valor entre 0 y 100 a cada ítem de la escala, el puntaje de cada ítem significa solo el grado de reajuste vital que demanda la situación el último año, independientemente de su deseabilidad/indeseabilidad, significado psicológico o emoción que evoca. El resultado se clasifica según las calificaciones acumuladas; <150 riesgo bajo de 30% de presentar enfermedad psicosomática, si es de 150 a 300 se asocia con riesgo intermedio de 50% de presentar enfermedad psicosomática y >300 riesgo alto de 80% de presentar enfermedad psicosomática. Sin embargo, debido a que el presente estudio es retrospectivo, no se considerarán todos los ítems del instrumento de Holmes-Rahe, sino únicamente los 10 primeros por ser los ítems con mayor puntuación debido el grado de reajuste social que requiere dicho evento estresante. Se considerará como una variable dicotómica y se consignará si la participante tiene 3 o más ítems dentro de estos 10 primeros ítems.

Acontecimiento vital
1. Muerte del cónyuge
2. Divorcio
3. Separación matrimonial
4. Encarcelación de familiar cercano
5. Muerte de un familiar cercano
6. Lesión o enfermedad personal
7. Matrimonio
8. Despido del trabajo
9. Paro de actividades
10. Reconciliación matrimonial

- Consumo de alcohol: Cualitativa ordinal, basado en unidad de bebida estándar (UBE) por semana, en la última semana (Martín & Rojano, 2000).

Equivalencias ente UBE y bebidas alcohólicas		
1 caña (200ml) = 1 UBE Cerveza (1 litro) = 5 UBE	Aperitivos (50ml) = 1 UBE	Whisky (50ml) = 2 UBE
Vino (100ml) = 1 UBE (1000ml) = 1 UBE	Carajillo (25ml) = 1 UBE	
Ginebra, ron, anís, brandy 1 copa (50ml) = 2 UBE		Unidad de Bebida Estándar UBE = 10gr de alcohol

Riesgo según el consumo de alcohol	
Bajo	Mujer: 12-16 U/semana (≤ 24 g/d) Hombre: 17-28 U/semana (≤ 40 g/d)
Moderado *peligroso	Mujer: 17-28 U/semana (> 24 g/d) Hombre: 29-40 U/semana (> 40 g/d)
Elevado *perjudicial	Mujer: > 28 U/semana (> 40 g/d) Hombre: 40 U/semana (> 60 g/d)

- Consumo de tabaco: Cualitativa ordinal por medio del índice tabáquico.
(cigarros por día) (años fumando) / 20 = paquetes por año

Grado de tabaquismo	Paquetes por año
Nulo	Ningún paquete último año
Leve	< 5

Moderado	5 a 15
Intenso	>15

- Antecedente de violencia por parte de uno o ambos padres: Cualitativa dicotómica nominal; si el/la paciente refiere antecedente de violencia por alguno o no.
- Antecedente de consumo perjudicial de alcohol por parte del padre: Cualitativa dicotómica nominal; si el/la paciente refiere antecedente de consumo por parte del padre o no.
- Antecedente de abandono por parte del padre: Cualitativa dicotómica nominal; si el/la paciente refiere antecedente de abandono por parte del padre o no en algún momento a lo largo de su vida.
- Perfil tiroideo: Cualitativa ordinal (Monte et al., 2011)

	TSH	T4Total
Eutiroidismo	0.4- 4.0 uIU/ml = Normal	4.5-12.5 ug/dl = Normal
Hipotiroidismo	<0.4 ó >4.0 uIU/ml = Baja/Alta	<4.5 ug/dl =Baja
Hipertiroidismo	>4.0 ó <0.4 uIU/ml = Alta/baja	>12.5 ug/dl = Alta

- Episodio depresivo mayor(Purriños, 2013): Cualitativa nominal dicotómica para el tipo de episodio depresivo, es decir, único o recurrente basándose según la clasificación en nota de egreso. La gravedad del episodio depresivo mayor es una variable cualitativa ordinal, según la gravedad del episodio referido en la nota de egreso.
- Índice de masa corporal: Variable cuantitativa continua según la clasificación de la OMS.

Clasificación	IMC (kg/m2)
Bajo peso	<18.5
Normal	18.5-24.9
Sobrepeso	25-29.9
Obesidad grado I	30-34.9
Obesidad grado II	35-39.9
Obesidad grado III	>40

- Comorbilidad psiquiátrica: Se considerará como una variable cualitativa ordinal y se definirá como toda comorbilidad descrita en base a los criterios del DSM-5 y clasificada por gravedad según el mismo manual.

- Comorbilidad médica:
 - Se clasificará como variable cualitativa ordinal, en el caso de contar con diagnóstico de enfermedad renal crónica, ésta se tomará como variable cuantitativa continua clasificando la tasa de filtración glomerular según la fórmula Cockcroft con una calculadora digital disponible en <https://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg>.
- Fármacos(Stahl, 2016): Por un lado se tomará como variable cualitativa nominal para clasificar si cuenta con dicho fármaco como parte del tratamiento; una vez que se determine si sí cuenta con el tratamiento, se tomará como variable cuantitativa discreta en donde se otorgará una codificación según la dosis mínima efectiva, es decir, si un paciente cuenta con fluoxetina como parte de su tratamiento, se otorgará un 1 en caso de que cuente con una dosis de 20mg/día y un 2 en caso de cuente con 40mg/día como tratamiento, y así sucesivamente.
 - Antidepresivos(Heinze-Martin & Camacho-Segura, 2010):

Mecanismo	Nombre del fármaco	Dosis mínima efectiva/día
Inhibidores selectivos de recaptura de serotonina	Fluoxetina	20mg/día
	Sertralina	50mg/día
	Paroxetina	20mg/día
	Fluvoxamina	20mg/día
	Citalopram	20mg/día
	Escitalopram	10mg/día
Inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina	Venlafaxina	75mg/día
	Desvenlafaxina	50mg/día
	Duloxetina	60mg/día
Inhibidores de la recaptación de norepinefrina-dopamina	Bupropion	150mg/día
Inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina	Atomoxetina	40mg/día
	Reboxetina	4mg/día
Antidepresivos tricíclicos	Clomipramina	25mg/día
	Imipramina	25mg/día
	Amitriptilina	25mg/día
	Nortriptilina	25mg/día
Modulador NE-serotonina	Mirtazapina	15mg/día
Modulador de serotonina	Trazodona	50mg/día

-Benzodiacepinas:

Vida media	Nombre del fármaco	Dosis mínima efectiva/día
Media prolongada >24 horas	Diazepam	4mg/día
	Clonazepam	.5mg/día
Media Intermedia 12-24 horas	Lorazepam	1mg/día
	Bromacepam	1.5mg/día
Corta 6-12 horas	Alprazolam	0.25mg/día

-Estabilizadores del ánimo/anticonvulsivos(Heinze & Camacho, 2010):

Nombre del fármaco	Dosis mínima efectiva/día
Litio	300mg/día
Valproato	200mg/día
Carbamazepina	200mg/día
Topiramato	25mg/día
Gabapentina	300mg/día
Pregabalina	75mg/día

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará estadística descriptiva de cada una de las variables con frecuencias, rangos y proporciones.

Se analizará como variable dependiente o de exposición a los niveles séricos de prolactina que será manejada como una variable cualitativa y ordinal de acuerdo con los rangos mencionados y se buscarán diferencias significativas con el resto de las variables independientes tanto clínicas como sociodemográficas por medio de la prueba *Chi-cuadrada* en el caso de las variables nominales. Se realizará una *correlación de Pearson* cuando las variables a correlacionar sean continuas y se aplicará una *correlación de Spearman* cuando sean ordinarias. Se utilizará *U de Mann Whitney* para comparar variables continuas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se realizará revisión de expedientes que cumplan con los criterios de inclusión para participar en este estudio, se asegurará completamente la confidencialidad de la información obtenida.

La información de los participantes únicamente será utilizada por el investigador principal y solo se registrará la información requerida como parte de las variables a estudiar. Se utilizarán folios para proteger la confidencialidad del sujeto, no se almacenarán datos dentro de la base que correspondan a información personal. Se tomarán otras medidas de confidencialidad para el manejo de datos; entre ellas, la recolección de datos se realizará exclusivamente dentro de las instalaciones del INPRFM. Lo anterior posterior a solicitar permiso para la revisión de expedientes al responsable correspondiente. Dentro del estudio, no se modificará el comportamiento o tratamiento de las personas ya que será realizada a partir de la revisión de expedientes. La información obtenida para la investigación será proporcionada por medio del expediente utilizando la información básica para ingresar a un tratamiento intrahospitalario, por lo que no se requerirán recursos extras u procedimientos invasivos más allá de los básicos solicitados por la institución.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 353 expedientes que correspondían al grupo de edad de inclusión, de ellos, únicamente cumplieron los criterios de inclusión 153 expedientes dentro del rango de tiempo propuesto correspondiente al periodo del 1ro de julio 2020 al 30 de junio 2022. De los expedientes que se excluyeron, se explica la información en la figura 1.

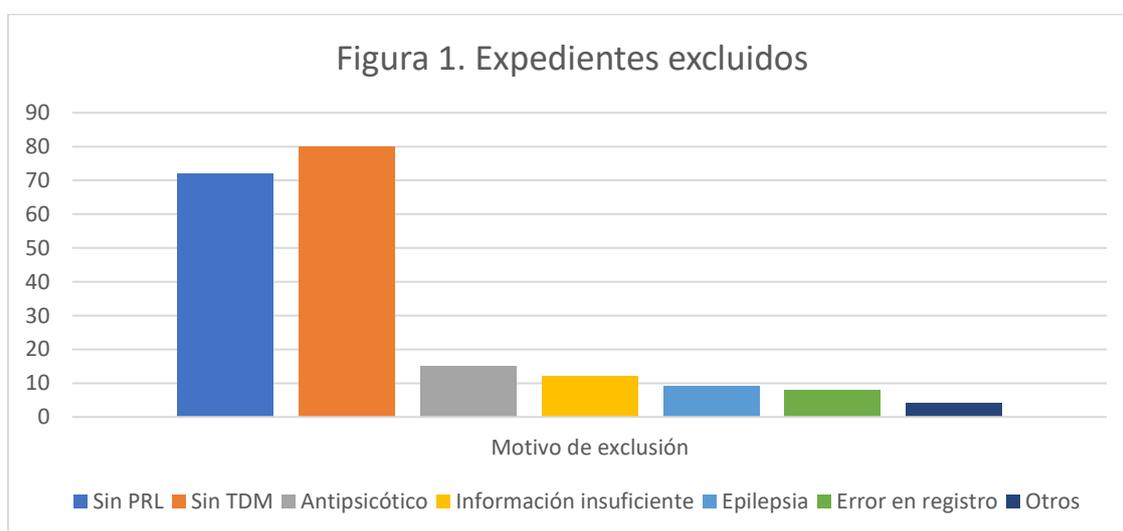


Gráfico 1. La mayoría de los expedientes excluidos fue debido a no contar con un trastorno depresivo mayor (TDM) como parte de su diagnóstico, en segundo lugar, por no contar con niveles séricos de prolactina.

Descripción de variables sociodemográficas y clínicas

Del total de la muestra, 99 (64.7%) de los expedientes se encontraban sin pareja al momento del ingreso; 104 (64.7%) se encontraban sin empleo. En cuanto a la escolaridad, 114 (74.5%) participantes no contaban con escolaridad activa; el nivel socioeconómico correspondía la mayoría al nivel 2 con 60 (39.2%) de los expedientes, después el nivel 3 con 44 participantes (28.8%) y luego el nivel 1 con 33 (21.6%) expedientes.

Con relación a la prolactina sérica, 107 (70%) participantes presentaron alguna alteración que fuera desde HPRL leve a muy severa. 78 (51%) correspondían al segundo grupo de clasificación tratándose de hiperprolactinemia leve, 22 (14.4%) manifestaron hiperprolactinemia moderada, 6 (3.9%) hiperprolactinemia severa y solo 1 participante manifestó hiperprolactinemia muy severa a quien se descartó de acuerdo el protocolo intrahospitalario alguna causa evidente.

Al ingreso, 54 (35.3%) participantes contaban con algún tratamiento antidepresivo, 27 (17.6%) bajo tratamiento con benzodiazepinas de cualquier vida media y 22 (14.4%) bajo tratamiento con algún anticonvulsivo. Respecto a los fármacos antidepresivos, 20 (13.1%) contaban con fluoxetina como tratamiento base, 16 (10.5%) con sertralina, y el resto con otros antidepresivos entre ellos paroxetina, citalopram, escitalopram, venlafaxina, desvenlafaxina y duloxetina. Variando entre una dosis de la mínima necesaria hasta el doble de 14 (9.2%) a 19 (12.4%) respectivamente.

Tabla 2. Resultados descriptivos de variables clínicas

Variable	Clasificación	Frecuencia (N)
Consumo de alcohol	Nulo	14.4% (22)
	Bajo	54.9% (84)
	Moderado	21.6% (33)
	Perjudicial	9.2% (14)
Consumo de tabaco	Nulo	49.7% (76)
	Leve	33.3% (51)
	Moderado	14.4% (22)
	Intenso	2.6% (4)
Violencia por parte de uno o ambos padres	Si	36.6% (56)
	No	63.4% (97)
Consumo de alcohol paterno	Si	19% (29)
	No	81% (124)
Abandono por parte del padre	Si	19% (29)
	No	81% (124)
Gravedad de episodio depresivo	Leve	2% (3)

	Moderado	23.4% (36)
	Grave	74.5% (114)
Perfil tiroideo	Sin alteraciones	98.7% (151)
	Hipotiroidismo	1.3% (2)
Comorbilidad psiquiátrica	Si	72.5% (111)
	-TLP	30.1% (46)
	-T. consumo de alcohol	13.2% (20)
	-TAG	13.2% (20)
	No	27.5% (42)
Comorbilidad médica	Si	25.5% (39)
	-SOP	9.1% (11)
	No	74.5% (114)

Comparación de grupos de edad entre variables clínicas y sociodemográficas

Se dividió en dos grupos de edad (primer grupo de 18 a 28 años y segundo grupo de 28 a 39 años), la división anterior debido a que la edad puede influir en los niveles de prolactina. El primer grupo correspondiendo a 105 expedientes (68.6%) de la muestra total y el segundo grupo incluyó 48 expedientes (31.4%). Se realizó un análisis en el cual se compararon las variables por grupos de edad, en el que se encontró una diferencia significativa del nivel de prolactina sérico con una $p=.016$, estado civil $p=.01$, estado laboral $p=.013$ y escolaridad $p=.000$. El resto de las variables según los grupos de edad no presentaron resultados estadísticamente significativos; estos se presentan en la Tabla 1.1 para aquellas variables continuas en las que se aplicó una prueba de *U de Mann-Whitney* y en la Tabla 1.2 para aquellas variables dicotómicas en la que se utilizó una prueba de *Chi-cuadrada*.

Tabla 1.1. Comparación entre grupos de edad para variables continuas.

	Grupo 1 Edad N=105 (Rango)	Grupo 2 Edad N=48 (Rango)	U	p
Prolactina	N=105 (82.8)	N=48 (64.22)	1906	0.016**
Nivel socioeconómico	(78.44)	(73.84)	2368	0.531
Consumo de alcohol	(79.44)	(71.88)	2263	0.266
Consumo de tabaco	(77.23)	(76.49)	2495	0.916
IMC	(72.70)	(86.41)	2068	0.055
Gravedad de episodio	(79.51)	(71.5)	2256	0.170

Tabla 1.2. Comparación entre grupos de edad para variables dicotómicas.

	Grupo 1 Edad N=105 (68.6%)	Grupo 2 Edad N=48 (31.4%)	p	Valor de X ²	gl
Estado civil	Con pareja 30 (19.6%) Sin pareja 75 (49%)	Con pareja 24 (15.7%) Sin pareja 24 (15.7%)	.01**	6.623	1
Estado laboral	Con empleo 27 (17.6 %) Sin empleo 78 (51%)	Con empleo 22 (14.4%) Sin empleo 26 (17%)	.013**	6.125	
Escolaridad	Activa 37 (24.2%) Inactiva 68 (44.4%)	Activa 2 (1.4%) Inactiva 46 (30%)	.000**	16.745	
Violencia por padres	Si 40 (26.1%) No 65 (42.5%)	Si 16 (10.4%) No 32 (21%)	.570	.322	
Consumo alcohol paterno	Si 19 (12.4%) No 86 (56.2%)	Si 10 (11.4%) No 38 (25%)	.688	.161	
Abandono por padre	Si 22 (14.4%) No 83 (54.2%)	Si 7 (4.6%) No 41 (26.8%)	.351	.870	
Recurrencia episodio depresivo	Único 13 (8.5%) Recurrente 92 (60.1%)	Único 3 (2%) Recurrente 45 (29.4%)	.250	1.322	
Comorbilidad médica	Si 26 (17%) No 79 (51.6%)	Si 13 (8.5%) No 35 (22.9%)	.760	.093	
Comorbilidad psiquiátrica	Si 74 (48.3%) No 31 (20.3%)	Si 37 (24.2%) No 11 (7.2%)	.395	.722	
Antidepresivo	Si 39 (25.5%) No 66 (43.1)	Si 15 (9.9%) No 33 (21.5%)	.479	.501	
Benzodiazepinas	Si 19 (12.4%) No 86 (56.2%)	Si 8 (5.3%) No 40 (26.1%)	.830	.046	
Estabilizador	Si 17 (11.1%) No 88 (57.5%)	Si 5 (3.3%) No 43 (28.1%)	.345	.892	

Comparación del nivel de prolactina entre las categorías asignadas para variables clínicas y sociodemográficas

Por otro lado, se decidió realizar una comparación entre los grupos de correspondientes a cada una de las variables clínicas y sociodemográficas por medio de una prueba de *t de Student* o correlación de *Spearman* según correspondiera el tipo de variable. Como resultado, la prolactina mostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tipo de escolaridad, donde el nivel de prolactina en las participantes con escolaridad activa (M=50.12; DE=37.58) fue mayor que en aquellas con escolaridad inactiva (M=37.17 DE= ;28.01) $t_{(151)} 2.297, p=.023, d=13.11$. También, a pesar de no obtener una significancia estadística, es importante destacar el resultado de la comparación de la prolactina entre aquellas participantes que contaban con un episodio único con relación a aquellas que contaban con un episodio recurrente, obteniendo como resultado

que el nivel de prolactina era mayor en aquellas con un episodio depresivo único (M=60.27; DE=62.82) en comparación con las participantes que contaban con un diagnóstico de trastorno depresivo recurrente (M=38.20; DE= 24.54) $t_{(151)} 1.392, p=.183, d=22.065$ (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación de niveles prolactina entre otras variables clínicas y sociodemográficas.

			t	p	d
Estado civil	Con pareja N=54 39.56 (30.58)	Sin pareja N=99 41.03 (31.69)	-0.277	.782	-1.4668
Escolaridad**	Activa N=39 50.29 (37.83)	Inactiva N=114 37.17 (28.01)	2.297	.023	13.1183
Consumo alcohol paterno	Si N=29 45.90 (41.29)	No N= 124 39.25 (28.41)	1.03	.303	6.6514
Abandono por parte del padre	Si N=29 40.50 (29.07)	No N=124 40.51 (31.80)	-0.002	.999	-.0118
Recurrencia de episodio depresivo	Único N= 16 60.27 (62.82)	Recurrente N= 137 38.20 (24.54)	1.392	.183	22.065
Comorbilidad psiquiátrica	Si N= 111 40.09 (29.77)	No N=42 41.64 (35.09)	-0.273	.785	-1.5511
Comorbilidad médica	Si N= 39 40.53 (26.70)	No N=114 40.50 (32.72)	0.005	.996	.0266
Benzodiacepinas	Si N=27 41.70 (25.13)	No N=126 40.26 (32.44)	0.218	.828	1.4442
Antidepresivos	Si N= 54 39.81 (21.11)	No N=99 40.89 (35.62)	-0.205	.838	-1.0856
Estabilizadores del estado de ánimo	Si N=22 47.48 (27.76)	No= 131 39.34 (31.70)	1.13	.259	8.1390

Entre paréntesis se escribe la DE.

Respecto a las variables que correspondían al tipo ordinal, se aplicó la prueba de correlación de *Spearman*, donde se obtuvo una correlación negativa respecto al de prolactina y el consumo de tabaco, con un valor de $r_{(144)} = -.219, p=.007$. En cuanto a la correlación del nivel de prolactina con el resto de las variables; nivel socioeconómico, consumo de alcohol y gravedad del episodio depresivo, valor estadísticamente significativo.

Análisis con relación a la escala de reajuste social y nivel de prolactina

En cuanto a la escala de reajuste social, en ninguno de los expedientes revisados se describió una reciente muerte del cónyuge, 5 (3.3%) reportó haber cursado con divorcio,

25 (16.3%) se registró separación de pareja o matrimonial, 22 (14.4%) de los expedientes informaron la muerte de un familiar, 14 (9.2%) se registró lesión o enfermedad, 25 (16.3%) comentaron haber sido despedidas de su empleo, 27 (17.6%) mencionaron paro en cuanto a sus actividades y 1 (0.7%) refirió reconciliación matrimonial.

Al realizar las correlaciones del grado de hiperprolactinemia con cada uno de los componentes considerados para el estudio pertenecientes a la escala de reajuste social, no se encontraron resultados con diferencias significativas. Sin embargo, al observar la diferencia de medias de algunos ítems, llama la atención que los siguientes ítems mostraban una diferencia entre grupos (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación de prolactina entre quienes se encontró positivo vs. Negativo dentro de la escala de reajuste

	Ítem positivo	Ítem negativo	t	p	d
	M (DE)	M (DE)			
Divorcio	N=5 33.33 (15.32)	N=148 40.75 (31.60)	-0.522	.602	-7.4265
Separación	N=25 39.45 (38.67)	N=128 40.72 (29.71)	-0.185	.854	-1.2639
Muerte familiar	N= 22 43.61 (34.60)	N= 131 39.99 (30.71)	0.502	.616	3.6196
Lesión/enfermedad	N=14 48.96 (47.05)	N=139 39.26 (29.26)	1.062	.290	9.2946
Despido	N= 25 36.77 (31.70)	N= 128 41.24 (31.18)	-0.653	.515	-4.4659
Paro de actividades	N= 27 34.39 (16.54)	N=126 41.82 (33.43)	-1.123	.263	-7.4268

Tabla 2. Se omitió el resto de los ítems por haber contado con uno o ningún expediente que lo refiriera como positivo.

DISCUSIÓN

La prolactina es una hormona que se secreta por medio de la hipófisis, la cual se ha estudiado como correlación a la actividad dopaminérgica y con el estrés de la vida cotidiana (James et al., 2015). Las concentraciones normales en mujeres van de 5 a 25 ng/ml las cuales fluctúan a lo largo del día teniendo un típico pico entre las 4:00 y 6:00 horas (Levine & Muneyyirci-Delale, 2018). Se ha detectado que en el 10% de la población cuenta con HPRL subclínica (Salazar-López-Ortiz et al., 2013), la cual comúnmente afecta a las mujeres entre 25 y 34 años (Levine & Muneyyirci-Delale, 2018). También es importante descartar y tomar en cuenta el uso de fármacos en pacientes

con HPRL, se recomienda suspender dichos fármacos y repetir una medición sérica después de suspender 72 horas el tratamiento, o en caso de no poder suspenderlos, considerar una resonancia magnética para descartar un tumor selar(Samperi y Lithgow, 2019). Se ha asociado que la historia de una ganancia ponderal(Sobrinho, 1998), experiencias traumáticas durante la infancia como separación de padres o vivir con un padre alcohólico(James et al., 2015) o antecedentes de violencia familiar(Sobrinho, 1998), episodios vitales que generen gran estrés(James et al., 2015) los cuales se evaluado a través de algunos de los ítems de la escala de reajuste social de Holmes y Rahe(Acuna et al., 2012; Purriños, 2013; Bruner et al., 1994).

Comparación entre grupos de edad

Se dividió la muestra en dos grupos de edad, en los que como se mencionó, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en cuando a la prolactina sérica, siendo mayor en el grupo 1 de edad, correspondiente al rango de 18 a 28 años, lo cual concuerda con lo revisado en la bibliografía ya que se ha llegado a encontrar más alteraciones con relación a la función ovárica, por lo que, como hallazgo, existe más HPRL subclínica en mujeres menos de 34 años(Levine & Muneyyirci-Delale, 2018; Salazar-López-Ortiz et al., 2013; Soto-Pedre et al., 2017) . Respecto al resto de las variables, tanto clínicas como sociodemográficas, no se encontraron diferencias significativas lo que podría ser positivo debido a considerar ambos grupos de edad como homogéneos.

Correlación de prolactina con variables sociodemográficas y clínicas

Posteriormente, tanto las categorías de variables sociodemográficas y clínicas se compararon entre ellas para ver si existían diferencias en el nivel PRL sérico. En cuanto a las variables sociodemográficas, la escolaridad activa se reportó con una diferencia de medias estadísticamente significativa en comparación con las participantes que no se encontraban estudiando al momento del estudio, esto de igual forma consideramos que podría verse influido por el estrés que podría implicar mantener una escolaridad activa durante un tratamiento intrahospitalario. Esto se ha presentado en diversos estudios con relación a los estudios(Mendoza-Castejón & Clemente-Suárez, 2020; Obradović & Armstrong-Carter, 2020; Shah et al., 2010), en los que se ha identificado un aumento de estrés en aquellos que cuentan con una escolaridad activa. Aunado a lo anterior, existen estudios en los que se ha propuesto la PRL como marcador de estrés, que, a pesar de no identificar un mecanismo completamente conocido, se ha

relacionado con el efecto de liberación de hormona de corticotropina (CRH) en las neuronas del núcleo medial hipotalámico(Faron-Górecka et al., 2023; Levine & Muneyyirci-Delale, 2018). Al aplicar la prueba de Spearman para realizar una correlación entre aquellas variables ordinales, se encontró que el tabaco tenía una correlación negativa significativa con la prolactina, es decir, mientras mayor tabaco se consumiera, menor era el valor de PRL; lo anterior se ha explicado en algunos estudios en los que mencionan que los efectos de refuerzo de la nicotina en animales se medían por la liberación de dopamina, y que los niveles plasmáticos de prolactina están inversamente relacionados con la liberación de dopamina hipotalámica por medio de receptores nicotínicos de las neuronas dopaminérgicas tubero-infundibulares(Chamizo & Muñoz, 2005; Fuxe et al., 1989; Pickworth & Fant, 1998). Además, se sabe que el consumo de nicotina se utiliza con fines ansiolíticos.

Prolactina en el episodio depresivo único y recurrente.

Si bien, al comparar los grupos de aquellas participantes con un episodio depresivo único vs un episodio depresivo recurrente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, lo cual podría estar mediado por el número de muestra, llama la atención que aquellas participantes quienes contaban con un episodio único contaron con una media de PRL alrededor de 22mg/dL mayor que la media de aquellas participantes con depresión recurrente. Además, cabe destacar que en este estudio se reportó una frecuencia de HPRL del 70%, siendo de 3 a 4 veces mayor de la reportada en la población general(Salazar-López-Ortiz et al., 2013; Soto-Pedre et al., 2017). Sobre lo anterior se ha mencionado en diferentes estudios la relación de la PRL con el estrés. Se ha concluido de una elevación crónica de los niveles de PRL resulta en una activación neuronal reducida dentro del hipotálamo en respuesta a un estresor agudo. Por lo tanto, la PRL que actúa en varias regiones cerebrales ejerce efectos ansiolíticos y antiestrés profundos, y podría ser probable que contribuyera a la atenuación de la respuesta al estrés, por lo que, con relación a nuestros resultados, el primer episodio podría generar una mayor respuesta al estrés y secundariamente un incremento en el nivel de PRL como regulador del estrés generado; respuesta que quizá podría irse atenuando conforme el número de episodios depresivos se presentaran(Donner et al., 2007). Por otro lado, Faron et al. 2014, expusieron a ratas a estrés crónico leve durante dos semanas, y posteriormente en combinación con tratamiento con Imipramina durante 5 semanas consecutivas, se seleccionaron dos grupos, uno que mostrara anhedonia por medio de la ingesta reducida de solución de sacarosa y otro que no. Aquellos

positivos para anhedonia se consideraron como reactivos al estrés, en los cuales se observó un nivel elevado de PRL, disminución de liberación de dopamina, parámetros que los escritores relacionaron con la resiliencia al estrés. Luego de prolongar el estrés durante 5 semanas más, demostraron una habituación a condiciones estresantes, aquellas ratas que llevaron dicho estrés en compañía con el tratamiento de Imipramina, obtuvieron una regulación positiva del receptor de PRL, lo que concluyeron como a favor del papel de este receptor en los mecanismos de acción de antidepresivos (Faron-Górecka et al., 2014). Se ha evidenciado una atenuación mediada por receptores de la capacidad de respuesta del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA) por la PRL (Torner et al., 2001). Trasladando estos resultados a nuestro estudio, podemos nuevamente mencionar que aquellas que pacientes con síntomas depresivos podrían presentar un nivel elevado de PRL por el simple hecho de contar con síntomas depresivos, y que, al presentarse de forma crónica, se habitúa el mecanismo estabilizando los niveles de PRL.

La PRL es una hormona que es sensible a muchos cambios, sin embargo, en nuestro estudio llama la atención que el factor común entre las participantes sea que todas ellas cuenten con un episodio depresivo ya sea recurrente o único, incrementando en gran medida la prevalencia de la HPRL en nuestra población. Con relación a otros estudios, se ha encontrado que cuando se compara con controles sanos, es decir, sin episodio depresivo mayor, existe una diferencia estadísticamente significativa en cuando al nivel de PRL, y que ese valor, se ha correlacionado con un estado de ánimo deprimido, ansiedad, irritabilidad, baja tolerancia al estrés, así como otros síntomas psicológicos como hostilidad y somatización (Elgellaie et al., 2021; Faron-Górecka et al., 2023).

Prolactina y antidepresivos

Respecto al riesgo de incremento de PRL secundario a uso de antidepresivos (Nunes et al., 1980), en nuestra muestra no se encontró una correlación con el uso de dichos fármacos con el aumento de PRL, incluso, algunas de las participantes no contaban con dicho tratamiento y presentaban incremento de PRL. Se ha relacionado el uso de sertralina y escitalopram con el incremento de PRL, pero en el mismo estudio, se encontró que aquellos participantes que pretratamiento mostraban HPRL, resultaron en una regulación de la PRL hasta normalizarla una vez que recibieron el tratamiento antidepresivo, lo que muestra resultados contradictorios y que se vería beneficiado de continuar el estudio del papel del tratamiento antidepresivo en cuanto a la influencia en el nivel de PRL con muestras mayores (Park, 2017).

Prolactina y la escala de reajuste social de Holmes y Rahe

Dentro del estudio se consideraron los 10 primeros ítems de la escala de reajuste social de Holmes y Rahe, la cual se relaciona con los niveles de estrés psicosocial. Sin embargo, no todos los ítems obtuvieron respuesta positiva, incluso se tuvieron que descartar 3 de ellos: muerte de conyugue, encarcelación de familiar cercano y matrimonio. Ninguna de las correlaciones entre los ítems y la PRL sérica tuvieron un resultado significativo, no obstante, aquellos ítems en los que se obtuvo una respuesta positiva por algunos de los participantes existieron sí diferencias en cuando a la media de prolactina. Entre estos ítems, existió una media mayor en las participantes que no contaban con divorcio reciente, que contaban con muerte familiar, lesión o enfermedad, mantenían su empleo o que realizaron paro de actividades cotidianas. Se ha relacionado que las situaciones de estrés podrían alterar el eje hipotálamo hipófisis, lo cual podría generar aumento en el nivel de prolactina relacionado con las alteraciones en cortisol por medio de una regulación positiva del eje HPA (Donner et al., 2007; Faron-Górecka et al., 2014; Torner et al., 2001). En futuros estudios sería benéfico relacionar esta escala con el inicio de episodio depresivo como detonante para en su caso estudiar la existencia o no del detonante con el incremento en PRL.

Fortalezas

Este estudio podría tener un impacto en cuanto al manejo que se realiza en pacientes hospitalizados, ya que, dentro del protocolo de ingreso, no se establecen los criterios para la solicitud de PRL sérica, lo cual podría tener implicaciones en cuanto a la elección del tratamiento farmacológico, así como el seguimiento de los pacientes en cuanto a laboratorios de control. Se podría sugerir como parte del ingreso incluir en la batería básica de ingreso una medición sérica de prolactina, y en caso de tener alguna alteración, solicitar un estudio de control posterior al inicio de tratamiento farmacológico, principalmente ante el uso de antipsicóticos, ya que como ha sido ampliamente estudiado, la mayoría tiene implicaciones en el nivel de PRL, llevando a los pacientes a una HPRL potenciada por los fármacos y en casos complicaciones médicas como osteoporosis, alteraciones en libido sexual e incluso incremento en sintomatología ansiosa y depresiva.

Limitaciones

La principal limitación del estudio podría considerarse el tamaño de la muestra, debido a que la PRL es una hormona sensible a múltiples cambios, que incluso llega a presentar variaciones dependiendo de la toma de muestra tanto en técnica como en horario, sería importante incrementar el número de participantes. El tipo de estudio también podría considerarse una limitante, ya que puede dar pie a sesgos por los múltiples evaluadores que ingresan los datos al expediente, podría considerarse en próximas ocasiones realizar un estudio prospectivo en el que de forma longitudinal se evalúe al momento de la toma el estrés percibido por el paciente. También sería beneficioso considerar un grupo control contemplando a participantes sin diagnóstico de trastorno depresivo mayor, para así estudiar más al respecto del síndrome depresivo y las alteraciones en la PRL. En cuanto a la escala de reajuste social, se podría considerar en futuras ocasiones otro tipo de escalas que sean más enfocadas al momento de la entrevista, o en su caso, que hablen de otras experiencias importantes en nuestra población que podrían generar estrés de forma importante como el ser receptora de violencia al momento de la toma de muestra, más allá que centrarse en antecedentes. Este estudio tiene un carácter exploratorio, sin embargo, en estudios posteriores se podría también realizar escala de somatización ya que según la bibliografía reportada se han relacionado dichos síntomas con el incremento de PRL.

CONCLUSIÓN

En este estudio se encontró que en la población con trastorno depresivo mayor tuvo una prevalencia de hiperprolactinemia 3 a 4 veces mayor que la reportada en la población general. Si bien no se encontró relación con una variable en particular sociodemográficas, podría ser inherente a la depresión en sí y por lo tanto el efecto de la depresión en la prolactina. En estudios futuros podría considerarse variables biológicas que pudieran explicar hiperprolactinemia.

ANEXOS

Escala de reajuste social.

Acontecimiento vital	Valor
1. Muerte del cónyuge	100
2. Divorcio	73
3. Separación matrimonial	65
4. Encarcelación de familiar cercano	63
5. Muerte de un familiar cercano	63
6. Lesión o enfermedad personal	53
7. Matrimonio	50
8. Despido del trabajo	47
9. Paro de actividades	47
10. Reconciliación matrimonial	45
11. Jubilación	45
12. Cambio de salud de un miembro de la familia	44
13. Drogadicción y/o alcoholismo	44
14. Embarazo	40
15. Dificultades o problemas sexuales	39
16. Incorporación de un nuevo miembro a la familia	39
17. Reajuste de negocio	39
18. Cambio de situación económica	38
19. Muerte de un amigo íntimo	37
20. Cambio en el tipo de trabajo	36
21. Mala relación con el cónyuge	35
22. Juicio por crédito o hipoteca	30
23. Cambio de responsabilidad en el trabajo	29
24. Hijo o hija que deja el hogar	29
25. Problemas legales	29
26. Logro personal notable	28
27. La esposa comienza o deja de trabajar	26
28. Comienzo o fin de escolaridad	26
29. Cambio en las condiciones de vida	25
30. Revisión de hábitos personales	24
31. Problemas con el jefe (superior)	23
32. Cambio de turno o de condiciones laborales	20
33. Cambio de residencia	20
34. Cambio de escuela	20
35. Cambio de actividad de ocio	19
36. Cambio de actividad religiosa	19
37. Cambio de actividades sociales	18
38. Cambio de hábito de dormir	17
39. Cambio en el número de reuniones familiares	16
40. Cambio de hábitos alimentarios	15
41. Vacaciones	13
42. Navidades	12
43. Leves transgresiones de la ley	11

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	08/20	01/21	08/21	04/22	12/22	12/23
Entrega de cartas compromiso y título de proyecto	X					
Entrega de proyecto		X				
Primer seminario		X				
Avances seminario 2			X			
Avances seminario 3				X		
Entrega de tesis					X	

Referencias

- Acuna, L., González García, D., & Bruner, C. (2012). The Social Readjustment Rating Scale of Holmes and Rahe in Mexico: A Rescaling after 16 Years. *Revista Mexicana De Psicología*, 29(1), 16–32.
- Assies, J., Vingerhoets, A. J. J. M., & Poppelaars, K. (1992). Psychosocial aspects of hyperprolactinemia. *Psychoneuroendocrinology*, 17(6), 673–679. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(92\)90026-4](https://doi.org/10.1016/0306-4530(92)90026-4)
- 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(7), 1342–1344. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.02.019>
- Barrera Cruz, A., Jardines de la Luz, G., & Mora Huerta, R. (2013). Diagnóstico de Hiperprolactinemia Evidencias y Recomendaciones. *Instituto Mexicano Del Seguro Social*.
- Berinder, K., Stackenäs, I., Akre, O., Hirschberg, A. L., & Hulting, A. L. (2005). Hyperprolactinaemia in 271 women: Up to three decades of clinical follow-up. *Clinical Endocrinology*, 63(4), 450–455. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02364.x>
- Biondi, M., & Picardi, A. (1999). Psychological stress and neuroendocrine function in humans: The last two decades of research. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 68(3), 114–150. <https://doi.org/10.1159/000012323>
- Bruner, C. A., Acuña, L., Gallardo, L. M., Atri, R., Hernández, A., Rodríguez, W., & Robles, G. (1994). La escala de reajuste social (SRRS) de Holmes y Rahe en México. *Revista Latinoamericana De Psicología*, 26, 253–269.
- Chamizo, M., & Muñoz Negro, A. Y. (2005). Psicofarmacología de la nicotina y conducta adictiva Psychopharmacology of nicotine and addiction. In *Trastornos Adictivos* (Vol. 7, Issue 3).

- Cohen Jacob. (1977). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*.
<http://library1.nida.ac.th/termpaper6/sd/2554/19755.pdf>
- Davis, B. M., Davis, K. L., Mohs, R. C., Mathé, A. A., Rothpearl, A. B., Johns, C. A., Levy, M. I., & Horvath, T. B. (1985). Evaluating Prolactin Response to Dopamine Agonists in Schizophrenia: Methodological Problems. *Archives of General Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1985.01790260053006>
- Donner, N., Bredewold, R., Maloumby, R., & Neumann, I. D. (2007). Chronic intracerebral prolactin attenuates neuronal stress circuitries in virgin rats. *European Journal of Neuroscience*, 25(6), 1804–1814.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05416.x>
- Elgellaie, A., Larkin, T., Kaelle, J., Mills, J., & Thomas, S. (2021). Plasma prolactin is higher in major depressive disorder and females, and associated with anxiety, hostility, somatization, psychotic symptoms and heart rate. *Comprehensive Psychoneuroendocrinology*, 6. <https://doi.org/10.1016/j.cpnec.2021.100049>
- Faron-Górecka, A., Kuśmider, M., Kolasa, M., Zurawek, D., Gruca, P., Papp, M., Szafran, K., Solich, J., Pabian, P., Romańska, I., Antkiewicz-Michaluk, L., & Dziedzicka-Wasylewska, M. (2014). Prolactin and its receptors in the chronic mild stress rat model of depression. *Brain Research*, 1555, 48–59.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.01.031>
- Faron-Górecka, A., Latocha, K., Pabian, P., Kolasa, M., Sobczyk-Krupiarz, I., & Dziedzicka-Wasylewska, M. (2023). The Involvement of Prolactin in Stress-Related Disorders. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 20, Issue 4). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijerph20043257>
- Fava, M., & Guaraldi, G. P. (1987). Prolactin and Stress. *Stress Medicine*, 3(February), 211–216. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/smi.2460030311>
- Fuxe, K., Andersson, K., Eneroth, P., Hardstrand, A., & Agnati, L. F. (1989). *Neuroendocrine actions of nicotine and of exposure to cigarette smoke: Medical implications* (Vol. 14, Issue 2). [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(89\)90054-1](https://doi.org/10.1016/0306-4530(89)90054-1)
- Galynker, I. ;, & Still, W. C. (1982). Depression and Hostility in Hyperprolactinemia. *Tetrahedron Letters*, 23(2), 4461–4464.
- García Lizaso, H., & García García, Y. (2018). Clinical characteristics and management of macroprolactinemia as cause of hyperprolactinemia. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 44(1), 1–11.
- García Sevilla, L., Pérez, J., & Tobeña, A. (1979). Fiabilidad y validez de la versión castellana del E.P.I. (Eysenck Personality Inventory). *Revista Latinoamericana De Psicología*, 11, 2.
- Giménez Palop, O., Vilardell, C., Cáixas, A., González Clemente, J., Barahona, M. J., Arroyo, J., Subías, D., & Giménez Perez, G. (2005). Adecuación de los motivos de solicitud de prolactina en pacientes remitidos por hiperprolactinemia a una consulta especializada. *47 Congreso Nacional de La SEEN*, 52(SC), 49–63.
- Heinze, G., & Camacho, P. (2010). Guía clínica para el manejo de la ansiedad. In *Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz*.

- Heinze-Martin, G., & Camacho-Segura, P. (2010). Guía clínica para el manejo de la depresión. In *Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz*.
- Hernández Loaces, R., Santana Porbén, S., Hung Llamas, S., Alonso, C., & Cabrera Oliva, V. (2005). Pruebas dinámicas de liberación de la prolactina en la hiperprolactinemia: Una evaluación crítica de las características. *Revista Mexicana de Patología Clínica*, 52.
- Holmes, T. H., & Rahe, R. H. (1967). The social readjustment rating scale. *Journal of Psychosomatic Research*, 11(2), 213–218. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(67\)90010-4](https://doi.org/10.1016/0022-3999(67)90010-4)
- James Sadock, B., Alcott Sadock, V., & Ruiz, P. (2015). Sinopsis de Psiquiatría. 11va ed.
- Lajud, N., Gonzalez-Zapien, R., Roque, A., Tinajero, E., Valdez, J. J., Clapp, C., & Torner, L. (2013). Prolactin administration during early postnatal life decreases hippocampal and olfactory bulb neurogenesis and results in depressive-like behavior in adulthood. *Hormones and Behavior*, 64(5), 781–789. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.10.005>
- Levine, S., & Muneyyirci-Delale, O. (2018). Stress-induced hyperprolactinemia: Pathophysiology and clinical approach. *Obstetrics and Gynecology International*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/9253083>
- Malik, A. A., Aziz, F., Beshyah, S. A., & Aldahmani, K. M. (2019). Aetiologies of Hyperprolactinaemia. 19(May), 129–134. <https://doi.org/10.18295/squmj.2019.19.02.008>
- Martín Centeno, A., & Rojano Capilla, P. (2000). Conceptos y anamnesis del consumo de alcohol en la consulta de Atención Primaria. *Medicina General*, 29, 957–962.
- Mendoza-Castejón, D., & Clemente-Suárez, V. J. (2020). Psychophysiological stress markers and behavioural differences between rural and city primary school students. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(9). <https://doi.org/10.3390/ijerph17093157>
- Montalvo, I., Gutiérrez-Zotes, A., Creus, M., Monseny, R., Ortega, L., Franch, J., Lawrie, S. M., Reynolds, R. M., Vilella, E., & Labad, J. (2014). Increased prolactin levels are associated with impaired processing speed in subjects with early psychosis. *PLoS ONE*, 9(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089428>
- Monte Secades, R., Rabuñal Rey, R., & Avanzado, P. (2011). Guía de referencia rápida. Diagnóstico y tratamiento de Hipotiroidismo primario en adultos. *Galicía Clin*, 41(0), 51–64.
- Nunes, M. C. P., Sobrinho, L. G., Calhaz, J., Santos, M. A., Mauricio, J. C., & Sousa, M. F. F. (1980). Psychosomatic Factors in Patients with Hyperprolactinemia and/or Galactorrhea. *Obstetrics and Gynecology*, 55.
- Obradović, J., & Armstrong-Carter, E. (2020). Addressing educational inequalities and promoting learning through studies of stress physiology in elementary school students. *Development and Psychopathology*, 32(5), 1899–1913. <https://doi.org/10.1017/S0954579420001443>

- Ochoa-Amaya, J. E., Malucelli, B. E., Cruz-Casallas, P. E., Nasello, A. G., Felicio, L. F., & Carvalho-Freitas, M. I. R. (2010). Acute and chronic stress and the inflammatory response in hyperprolactinemic rats. *NeuroImmunoModulation*, 17(6), 386–395. <https://doi.org/10.1159/000292063>
- Oliveira, M. C., Pizarro, C. B., Golbert, L., & Micheletto, C. (2000). Hiperprolactinemia e distúrbios psiquiátricos. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 58(3A), 671–676. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2000000400012>
- Park, Y. M. (2017). Serum prolactin levels in patients with major depressive disorder receiving selective serotonin-reuptake inhibitor monotherapy for 3 months: A prospective study. *Psychiatry Investigation*, 14(3), 368–371. <https://doi.org/10.4306/pi.2017.14.3.368>
- Perry, B. I., Goldring, K. J., & Menon, S. J. (2015). Prolactin monitoring in the acute psychiatry setting. *Psychiatry Research*, 235, 104–109. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.11.041>
- Petruzzelli, M. G., Margari, M., Pescechera, A., de Giambattista, C., De Giacomo, A., Matera, E., & Margari, F. (2018). Hyperprolactinemia and insulin resistance in drug naive patients with early onset first episode psychosis. *BMC Psychiatry*, 18(1), 3–9. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1827-3>
- Pickworth, W. B., & Fant, R. V. (1998). Endocrine effects of nicotine administration, tobacco and other drug withdrawal in humans. In *Pergamon Psychoneuroendocrinology* (Vol. 23, Issue 2). [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(97\)00075-9](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(97)00075-9)
- Purriños, M. J. (2013). Escala de Hamilton - Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). *Servicio de Epidemiología*, 1–4. <http://www.meiga.info/escalas/depresion-escala-hamilton.pdf>
- Ridner, S. H. (2004). Psychological distress: Concept analysis. *Journal of Advanced Nursing*, 45(5), 536–545. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2648.2003.02938.x>
- Riecher-Rössler, A., Rybakowski, J. K., Pflueger, M. O., Beyrau, R., Kahn, R. S., Malik, P., & Fleischhacker, W. W. (2013). Hyperprolactinemia in antipsychotic-naive patients with first-episode psychosis. *Psychological Medicine*, 43(12), 2571–2582. <https://doi.org/10.1017/S0033291713000226>
- Salazar-Lopez-Ortiz, C. G., Hernández-Bueno, A., González-Bárcena, D., López-Gamboa, M., Ortiz-Plata, A., Porias-Cuéllar, H. L., Rembao-Bojórquez, J. D., Sandoval-Huerta, G. A., Tapia-Serrano, R., Vázquez-Castillo, G. G., & Vital-Reyes, V. S. (2013). Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hiperprolactinemia. *Endocrinología y Nutrición*, 308–319.
- Samperi, I., & Lithgow, K. (2019). Hyperprolactinaemia. *Journal of Clinical Medicine*, 8, 1–24. <https://doi.org/10.3390/jcm8122203>
- Sanjari, M., Safi, Z., & Tahroodi, K. M. (2016). Hyperthyroidism and Hyperprolactinemia: Is there any association? *Endocrine Practice*, 22(12), 1377–1382. <https://doi.org/10.4158/EP161293.OR>
- Sarason, I. G., Johnson, J. H., & Siegel, J. M. (1978). Assessing the impact of life changes: Development of the Life Experiences Survey. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 46(5), 932–946. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.46.5.932>

- Segal, M., Avital, A., Berstein, S., Derevenski, A., Sandbank, S., & Weizman, A. (2007). Prolactin and estradiol serum levels in unmedicated male paranoid schizophrenia patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *31*(2), 378–382. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.09.016>
- Shah, M., Hasan, S., Malik, S., & Sreeramareddy, C. T. (2010). Perceived stress, sources and severity of stress among medical undergraduates in a Pakistani medical school. *BMC Medical Education*, *10*(1). <https://doi.org/10.1186/1472-6920-10-2>
- Sobrinho, L. G. (1998). Emotional aspects of hyperprolactinemia. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *67*, 133–139. <https://doi.org/10.1159/000012273>
- Sobrinho, L. G., & Almeida-Costa, J. M. (1992). Hyperprolactinaemia as a Result of Immaturity or Regression: The Concept of Maternal Subroutine. *Psychother Psychosom*, *57*, 128–132. <https://doi.org/10.1159/000288585>.
- Sonino, N., Navarrini, C., Ruini, C., Fallo, F., Boscaro, M., & Fava, G. A. (2004). Life events in the pathogenesis of hyperprolactinemia. *European Journal of Endocrinology*, *151*(1), 61–65. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1510061>
- Soto-Pedre, E., Newey, P. J., Bevan, J. S., Greig, N., & Leese, G. P. (2017). The epidemiology of hyperprolactinaemia over 20 years in the Tayside region of Scotland: the Prolactin Epidemiology, Audit and Research Study (PROLEARS). *Clinical Endocrinology*, *86*(1), 60–67. <https://doi.org/10.1111/cen.13156>
- Stahl, S. M. (2016). Stahl's Essential Psychopharmacology. In *Australian Prescriber* (Vol. 39, Issue 1). <https://doi.org/10.18773/austprescr.2016.001>
- Torner, L. (2016). Actions of prolactin in the brain: From physiological adaptations to stress and neurogenesis to psychopathology. *Frontiers in Endocrinology*, *7*(MAR), 1–6. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00025>
- Torner, L., Toschi, N., Pohlinger, A., Landgraf, R., & Neumann, I. D. (2001). *Anxiolytic and Anti-Stress Effects of Brain Prolactin: Improved Efficacy of Antisense Targeting of the Prolactin Receptor by Molecular Modeling*.
- Tost, M., Antonio, J., Armario, A., Barbero, J. D., & Cobo, J. (2019). *Targeting Hormones for Improving Cognition in Major Mood Disorders and Schizophrenia : Thyroid Hormones and Prolactin*. 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00854-w>
- Wilhelm, J., Heberlein, A., Karagülle, D., Gröschl, M., Kornhuber, J., Riera, R., Frieling, H., Bleich, S., & Hillemacher, T. (2011). Prolactin Serum Levels During Alcohol Withdrawal Are Associated With the Severity of Alcohol Dependence and Withdrawal Symptoms. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *35*(2), 235–239. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01339.x>