

HIPERPROLACTINEMIA INDUCIDA POR PSICOFÁRMACOS EN PERSONAS CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL INGRESADAS EN UN CENTRO RESIDENCIAL

E. González-Pablos

Centro Sociosanitario Hermanas Hospitalarias. Palencia (España)

J.A. López-Villalobos

Complejo Asistencial Universitario de Palencia

J.M. Valles-de la Calle

Centro Sociosanitario Hermanas Hospitalarias. Palencia (España)

P. Paulino-Matos

Centro Sociosanitario Hermanas Hospitalarias. Palencia (España)

F.J. García-Sánchez

Centro Sociosanitario Hermanas Hospitalarias. Palencia (España)

N. Miguel de Diego

Centro Sociosanitario Hermanas Hospitalarias. Palencia (España)

I. Esquer-Terrazas

Centro Sociosanitario Hermanas Hospitalarias. Palencia (España)

C. Martín-Lorenzo

Centro Sociosanitario Hermanas Hospitalarias. Palencia (España)

ch.palencia@hospitalarias.es

Resumen

Introducción:

En personas con Discapacidad Intelectual (DI) que presentan alteración de la conducta es frecuente el uso de psicofármacos. Estos fármacos pueden provocar efectos secundarios. Así, la elevación de prolactina está frecuentemente asociada al uso de antipsicóticos y puede generar problemas clínicos.

Objetivo:

Conocer el nivel de prolactina en un grupo de personas con DI y alteración de la conducta que toman psicofármacos. Conocer su relación con las distintas variables: tipo de fármaco, sexo, edad, grado de discapacidad

intelectual y diagnósticos psiquiátricos concurrentes.

Población:

80 personas con discapacidad intelectual y alteración de la conducta ingresadas en un centro residencial. Edad media 50 años. 53 mujeres, 27 hombres. El 38.8% presentan una DI moderada, el 33.8% leve, el 25% severa y el 2.5% no especificada.

Método:

Prueba analítica para determinar el nivel de prolactina. Tratamiento farmacológico de cada paciente. Estudiar diferencias significativas entre nivel de prolactina y sexo, edad, grado de DI, diagnósticos psiquiátricos concurrentes, y diferentes fármacos.

Resultados:

El 78.8% de los pacientes estudiados toma antipsicóticos, de los que el 52.4% toma uno y el 47.6% toma dos o más. El 54% fueron tratados con antipsicóticos de 2ª generación. El nivel medio de prolactina fue en monoterapia de 38.9 ng/ml y en politerapia de 49.4 ng/ml; antipsicóticos de 2ª generación: 44.6 ng/ml, antipsicóticos de 1ª generación: 43.1 ng/ml. Además, el 63.8% toma benzodiacepinas y el 58.8% antiepilépticos.

Existen diferencias significativas en el nivel medio de prolactina y consumo de antipsicóticos y benzodiacepinas, pero no con los diferentes tipos de antipsicóticos, o con tomar uno o más, o con cada uno de los distintos fármacos.

Realizada una regresión logística para predecir niveles de prolactina elevados, las benzodiacepinas presentan una razón de odds 3.02 y tomar antipsicóticos una razón de odds de 12.70.

Conclusiones:

El nivel de prolactina elevado está asociado a la toma de antipsicóticos y de benzodiacepinas. La toma de antipsicóticos predice una posibilidad de elevar la prolactina de 12.7 veces, que el no tomarlos, y la toma de benzodiacepinas de 3.02 veces superior.

Palabras clave: Prolactina elevada, Discapacidad Intelectual, Alteración de la Conducta, Psicofármacos.

Abstract

HYPERPROLACTINEMIA INDUCED BY PSYCHOTROPIC DRUGS IN PEOPLE WITH INTELLECTUAL DISABILITY LOCATED IN A RESIDENTIAL CENTRE

Introduction:

In people with Intellectual Disability (ID) who exhibit behavior disorders, the use of psychoactive drugs is frequent. These medications can cause side effects. Thus, the elevation of prolactin is frequently associated with the use of antipsychotics and can generate clinical problems.

Objective:

To know the level of prolactin in a group of people with ID and behavior alteration who take psychotropic drugs. Acknowledge the relation with different variables: type of drug, gender, age, degree of intellectual disability and comorbid psychiatric diagnoses.

Population:

80 people with intellectual disabilities and behavior disorders located in a residential centre. Average age 50 years. 53 women, 27 men. 38.8% have moderate ID, 33.8% mild, 25% severe and 2.5% unspecified.

Method:

Analytical test to determine prolactin serum levels. Pharmacological treatment of each patient. Study significant differences between prolactin level and sex, age, degree of ID, concurrent psychiatric diagnoses, and different drugs.

Results:

78.8% of patients studied take antipsychotics, of which 52.4% take one and 47.6% take two or more. 54% were treated with 2nd generation antipsychotics. The mean level of prolactin was of 38.9 ng/ml in monotherapy and of 49.4 ng/ml in polytherapy; 2nd generation antipsychotics: 44.6 ng / ml, 1st

generation antipsychotics: 43.1 ng / ml.

In addition, 63.8% take benzodiazepines and 58.8% antiepileptic drugs.

There are significant differences in the mean level of prolactin and consumption of antipsychotics and benzodiazepines, but not with the different types of antipsychotics, or with taking one or more, or with each of the different drugs.

A logistic regression was performed to predict elevated prolactin levels, benzodiazepines presented an odds ratio of 3.02 and antipsychotics, an odds ratio of 12.70.

Conclusions:

The elevation of prolactin is associated with the taking of antipsychotics and benzodiazepines. Taking antipsychotics predicts a possibility of elevating prolactin by 12.7 times, than not taking them, and taking benzodiazepines by 3.02 times higher.

Key Words: Elevated prolactin, Intellectual Disability, Behavior Disorder, Psychotropic drugs.

Introducción

La utilización de psicofármacos en personas con Discapacidad Intelectual y alteración de la conducta es bastante frecuente, particularmente para tratar comorbilidad psiquiátrica asociada o en casos de conducta agresiva o autolesiva (1,2,3).

En los últimos años existe un notable interés en el estudio de los efectos secundarios de estos fármacos, sobre todo de los antipsicóticos, y sus repercusiones sobre la calidad de vida de los pacientes que los consumen, particularmente en esquizofrenia y trastorno bipolar (4,5,6,7,8,9).

Entre los efectos secundarios de estos fármacos, en el área endocrina tiene importancia la elevación de la prolactina. Se trata de un hecho frecuente y bastante desconocido, que puede ser importante y afectar a la salud de los pacientes.

La prolactina es una hormona secretada en la adenohipófisis. Su función fundamental es iniciar la lactancia, aunque se cree que tiene una importante función inmunomoduladora. Inhibe la producción de estrógenos y testosterona, por lo que está implicada en la función reproductiva. Se conocen hasta 300 funciones distintas (10).

Se consideran niveles normales de prolactina por debajo de 25 ng/ml en mujeres y de 20 ng/ml en hombres. Por encima de estas cifras se consideran niveles elevados y se suelen clasificar por niveles de gravedad: leve por debajo de 50 ng/ml, moderada con niveles entre 50 y 100 ng/ml y grave por encima de 100 ng/ml (11).

La secreción de prolactina está controlada por el hipotálamo a través de diversos neurotransmisores. La dopamina (DA), la serotonina (5-HT), el ácido gamma amino butírico (GABA) y los sistemas opiáceos están implicados en esta regulación. La secreción de

prolactina es inhibida por las neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares. La 5-HT estimula la liberación de prolactina. Las benzodiacepinas realizan su efecto a través del receptor GABA, aumentando la acción de este neurotransmisor (12).

Aunque las causas de elevación de la prolactina pueden ser muchas, la más frecuente es por uso de fármacos y, entre ellos, los más importantes son los antipsicóticos. Niveles muy elevados de prolactina suelen ser causados por prolactinomas (tumor pituitario) (13).

Los antipsicóticos típicos, convencionales, de primera generación o clásicos, son antagonistas de los receptores de dopamina. Se incluyen en esta categoría: clorpromacina, levomepromacina, flufenacina, tioridacina, haloperidol, etc. Son fármacos eficaces para tratar los síntomas psicóticos y la conducta agresiva. Producen efectos secundarios frecuentemente, aunque en relación con la dosis y diferente para cada fármaco: neurológico, sedante, hipotensor, metabólico, etc.

Los antipsicóticos atípicos, nuevos o de segunda generación, bloquean no sólo los receptores de dopamina sino también los receptores de serotonina y otros en algunos casos: muscarínicos, histamínicos, etc. Se incluyen: risperidona, clozapina, olanzapina, ziprasidona, etc. Son fármacos eficaces sobre los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, sobre los síntomas afectivos, etc. Los efectos secundarios son menores en líneas generales y su uso ha supuesto un avance en el tratamiento (14,15).

Los fármacos antipsicóticos actúan bloqueando los receptores D2 de la vía tubo-infundibular de la hipófisis, provocando un aumento de prolactina proporcional a la ocupación de los receptores. El aumento de la prolactina se inicia al comenzar el tratamiento, se mantiene mientras continúe y

desaparece lentamente a la interrupción de este. Este incremento es superior en las mujeres, incluso recibiendo dosis más bajas de antipsicóticos (16,17). Entre un 42-93% de mujeres y un 18-72% de hombres en tratamiento con antipsicóticos presentan hiperprolactinemia (18). En todos los trabajos, las mujeres presentan cifras más elevadas de prolactina (19).

Todos los antipsicóticos pueden producir este efecto aunque el grado varía en función de su grado de fijación a los receptores D2 e interacciones con otros receptores diferentes. En la práctica existen grandes diferencias entre los fármacos.

Los antipsicóticos de primera generación son los que más elevan la prolactina. La clorpromazina actúa muy rápido y se mantiene en el tiempo. El haloperidol causa elevación de prolactina en el 72% de los sujetos. La flufenazina también eleva la prolactina (20).

En los antipsicóticos de segunda generación existen grandes diferencias entre ellos en este sentido, en función de la diferente afinidad por los receptores 5HT2 y D2 y el grado de penetrancia en la barrera hematoencefálica. Así, amisulpiride, risperidona y paliperidona son los que más elevan la prolactina. Amisulpiride hasta en un 90% de los casos (21,22). Risperidona hasta en un 72-100% de los casos. Olanzapina, quetiapina y clozapina elevan muy poco la prolactina, o lo hacen de forma transitoria y leve (23). Ziprasidona y sobre todo aripripazol no aumentan la prolactina e incluso pueden bajarla (24). Es interesante un reciente metaanálisis que sitúa a paliperidona y risperidona como los que más producen hiperprolactinemia y aripripazol y quetiapina como los que menos la elevan (25). Cuando se combinan ambos tipos de antipsicóticos, el efecto del típico predomina sobre el del atípico, aumentando la prolactina (26).

Los niveles elevados de PRL tienen un efecto inhibitorio sobre la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina en hipotálamo, que se traduce en disminución de la hormona luteinizante en la hipófisis y disfunción gonadal secundaria, es decir disminución de estrógenos en mujeres y testosterona en hombres. Este hipogonadismo va a ser la causa de los problemas de salud más importantes (27).

En mujeres puede producir, con una prevalencia variable: galactorrea, irregularidad menstrual, infertilidad secundaria, hirsutismo y acné. En hombres, con menos prevalencia: infertilidad, ginecomastia, galactorrea, descenso de masa muscular y vello corporal. En ambos sexos, la disfunción sexual está presente entre el 30 y 60% de los pacientes (28).

Los estrógenos regulan la formación y reabsorción óseas y, en casos de hipogonadismo, se produce pérdida de tejido óseo. También existen receptores de prolactina en los osteoblastos, por lo que se cree que la prolactina actúa sobre la mineralización ósea. La afectación de la densidad mineral ósea (DMO) supone un riesgo elevado de fracturas (29,30). En algún estudio observaron una reducción de la densidad mineral ósea y se estima que a partir de los 8 años de tratamiento antipsicótico con prolactina elevada puede haber riesgo de osteoporosis (31). Se aumenta el riesgo de fracturas hasta en 2.6 veces a la población general (32). Pero es necesario tener en cuenta que intervienen muchos más factores: dieta, vitamina D, calcio, sedentarismo, exposición solar, diabetes, tratamiento con corticoides, etc.

Algunos autores sugieren la posibilidad de que la hiperprolactinemia puede aumentar el riesgo de cáncer de mama y de próstata. Otros indican un aumento del riesgo cardiovascular, efectos metabólicos, incremento de peso, enfermedades autoinmunes, etc. (33).

Todas las guías de uso de los antipsicóticos han ido incorporando mecanismos de control y recomendaciones (34,35). En España existe un consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia que recomienda determinar la prolactinemia anualmente (36). Todas las guías, ante un caso de paciente en tratamiento con antipsicótico con síntomas de hiperprolactinemia, coinciden en que es necesario solicitar niveles de prolactina y actuar en consecuencia. Existen dos recientes publicaciones sobre el tema (26,33) con recomendaciones precisas.

Como los efectos de la elevación de la prolactina son variados, silentes en algunos casos, de manifestación clínica diversa y a veces muy tardía, es precisa una actitud activa de búsqueda por parte de los terapeutas. Además las personas con DI son una población de riesgo porque, por su estado de funcionamiento, tienen unos recursos cognitivos más bajos y una capacidad de introspección y autoanálisis más limitada, siendo muy difícil en la práctica que exista una demanda individual específica por una alteración clínica en este sentido. Por todo ello nos parece de interés el apoyo al diagnóstico precoz de la hiperprolactinemia que puede aportar el presente trabajo.

Objetivos

Estudiar el tratamiento psicofarmacológico que sigue una población de personas con DI y alteración de la conducta, ingresadas en un centro residencial.

Estudiar el nivel de prolactina en una población de personas con DI en relación con el tratamiento psicofarmacológico.

Conocer el nivel de prolactina de las personas con DI estudiadas con cada grupo de psicofármacos y con cada antipsicótico.

Conocer si existe alguna relación del nivel de prolactina con las variables: edad, género, nivel de discapacidad, otros diagnósticos psiquiátricos concurrentes y fármacos.

Conocer que psicofármacos se asocian al incremento de prolactina.

Intentar predecir niveles de prolactina por encima de los normales en relación con psicofármacos.

Metodología

Población:

Un número de 80 personas adultas diagnosticadas de Discapacidad Intelectual y alteración de la conducta según CIE-10 (37), ingresadas en un centro residencial.

La población objeto de estudio lo forman personas que padecen algún grado de discapacidad intelectual ingresadas en el Centro Sociosanitario Hermanas Hospitalarias de Palencia. Se trata de un área residencial que atiende a personas con discapacidad intelectual con patología psiquiátrica o neurológica asociada o con problemas de conducta añadidos o con dificultades de integración en otros medios residenciales o en sus propios domicilios. Es decir, se trata de casos con graves alteraciones de conducta que han tenido anteriormente dificultades de adaptación en otros dispositivos residenciales o asistenciales. Todos siguen tratamientos con psicofármacos desde hace años, aunque para el trabajo no vamos a tener en cuenta más que la medicación que toman en el momento presente.

Todas las personas participantes en el estudio han sido elegidas aleatoriamente, aceptado voluntariamente y firmado el Consentimiento Informado del estudio; en el caso de que estuvieran incapacitados lo han hecho sus referentes tutelares.

Procedimiento:

Se recogieron datos de la historia clínica de todas las personas estudiadas: edad, sexo, nivel de discapacidad intelectual, patología psiquiátrica concurrente, fármacos antipsicóticos y otros psicofármacos.

Se realizó prueba analítica de prolactina según las normas al uso. Considerando hasta 25 ng/ml en mujeres y 20 ng/ml en hombres como normales, y por encima de esta cifra como hiperprolactinemia. Con grados: leves hasta 50 ng/ml, moderadas hasta 100 y por encima de 100 graves.

El grado de DI se consideró según la CIE-10 (37): 0- No especificado, 1- Leve, 2- Moderado, 3- Severo.

Los fármacos antipsicóticos se consideraron: si toman o si no toman, de 1ª generación o de 2ª generación, monoterapia (si toman uno) o politerapia (si toman más de uno). Se recoge la toma de los siguientes antipsicóticos: Antipsicóticos de 2ª Generación: risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripipazol, amisulpiride, risperidona consta, quetiapina prolong. Entre los Antipsicóticos de 1ª Generación: haloperidol, levomepromazina, clorpromacina, clotiapina, periciazina, zuclopentixol, decanoato de flufenacina, zuclopentixol depot. No obstante en la estadística solo aparecen aquellos fármacos que toman más pacientes, algunos fármacos los toman uno o dos pacientes.

Los fármacos antiepilépticos: valproico, carbamazepina, lamotrigina, topiramato, pregabalina, otros. Las benzodiazepinas: alprazolam, bromacepam, lorazepam, clonazepam, clorazepato, diazepam, ketazolam, otros.

Análisis Estadístico:

Los datos se analizan utilizando el paquete estadístico SPSS, versión 17.

Estudio de diferencias significativas entre variables sociodemográficas y psicofarmacológicas.

Regresión logística (RL) que permita predecir niveles de prolactina por encima de los normales con psicofármacos. Las variables predictoras incluyeron edad, sexo, psicofármacos antipsicóticos considerados globalmente, benzodiacepinas y antiepilépticos; y la variable criterio fue el nivel de prolactina por encima de valores normales (> 20 hombre y > 25 mujeres) que denominaremos nivel alto de prolactina (si / no). La significación de los parámetros del modelo se realizó a través del test de Wald. Las estimaciones de

máxima verosimilitud fueron estimadas para cada factor del modelo, en las que se determinaron las Odds ratio (IC 95%).

En el modelo predictivo se realizó una selección de variables mediante un proceso, controlado por el investigador, de sucesión por pasos hacia adelante utilizando la prueba de la razón de verosimilitud y culminando el proceso cuando se alcance la máxima discriminación en la variable criterio.

Resultados

En la tabla 1 podemos ver que la edad media de la población estudiada es de 50 años, el número de mujeres es 35 y el de hombres 27. Presentan un nivel de comorbilidad psiquiátrica elevada y también somática.

Tabla 1. Características de la población

Características	Hombre (n=27) N (%)	Mujer (n=53) N (%)	Total (n=80) N (%)
Edad (media, SD)	37.74 (11,07%)	56.26 (15,54)	50.01 (16.64%)
Hasta 49 años	23 (28.8%)	19(23,8%)	42(52.5%)
50 o más	4(5%)	34(42,5)	38(47.5%)
Diagnostico DI			
No especificado	2(2.5%)	0	2 (2.5%)
Leve	10(12.5%)	17(21.3%)	27 (33.8%)
Moderado	10(12.5%)	21(26.3%)	31 (38.8%)
Severo	5(6.%)	15(18.8%)	20 (25.0%)
Otro diagnostico psiquiátrico			
Esquizofrenia	4(18.8%)	2(3.8%)	6 (7.5%)
T. Bipolar	1(3.7%)	0	1 (1.3%)
T. Personalidad	2(7.4%)	1(1.9%)	3 (3.8%)
Otros	7(25.9%)	5(9.4%)	12 (15%)
No	13(48.1%)	45(84.9%)	58 (72.5%)
Otros diagnósticos médicos			
Epilepsia	3(3.8%)	12(15%)	15(18.8%)

En la tabla 2 se recogen los antipsicóticos y otros psicofármacos que toman los sujetos. El 78.8% toma antipsicóticos, de estos más de la mitad toma uno solo, el resto tomas más de uno. Se recogen también otros psicofármacos que toman en cifras elevadas: benzodiazepinas el 63.8% y antiepilépticos el 58.8%.

La tabla 3 muestra los niveles medios de prolactina: 17.1 ng/ml tienen los pacientes

que no toman antipsicóticos y 43.86 ng/ml los que sí toman antipsicóticos. Es mayor la media en hombres, en politerapia y en los que toman antipsicóticos atípicos. Se recoge también la media de los fármacos más utilizados, no se recogen otros que dan cifras muy bajas (se registraron hasta 16 fármacos). La media más elevada es la de los que toman clorpromazina, seguido de haloperidol, risperidona, etc.

Tabla 2. Toma de psicofármacos

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Antipsicóticos	Si	63	78,8	78.8
	No	17	21.3	21.3
	Total	80	100.0	100.0
Antipsicóticos	Uno	33	41.3	52.4
	Dos o más	30	37.5	47.6
	Total	63	78.8	100.0
	No ATPS	17	21.3	
	Total	80	100.0	
ATPS 2ª generación	Si	34	42.5	54.0
	No	29	36.3	46.0
	Total	63	78.8	100.0
	No NRL	17	21.3	
	Total	80	100.0	
ANTIEPILÉPTICOS	Si	47	58.8	58.8
	No	33	41.3	41.3
	Total	80	100.0	100.0
BENZODIAZEPINAS	Si	51	63.8	63.8
	No	29	36.3	36.3
	Total	80	100.0	100.0

Tabla 3. Medias prolactina

Características	Nº Casos	Media nivel de Prolactina ng/mL (DE) *
Todos los sujetos	80	38.2 (30.2)
Hombres	27	40 (26.2)
Mujeres	53	37.3 (32.3)
Terapia con ATPS		17.10 (7.53)
No ATPS	17	43.86 (31.55)
Si ATPS	63	38.87 (27.24)
En monoterapia	33	49.35 (35.35)
En politerapia	30	
Tipo ATPS		17.10 (7.53)
No ATPS	17	44.42 (31.77)
ATPS 2ª generación	34	43.09 (31.83)
ATPS 1ª generación	29	
Medicación antipsicótica		
Ninguna	17	17.10 (7.53)
Risperidona	19	48.40 (27.44)
Olanzapina	19	43.041(37.52)
Quetiapina	9	39.17 (25.49)
Haloperidol	5	48.66 (34.98)
Clorpromazina	4	61.42 (50.50)
Levomepromazina	14	42.05 (32.07)

La relación de los grados de gravedad de la prolactina en relación con las variables estudiadas se recoge en la tabla 4. Los niveles de prolactina graves (por encima de 100 ng/ml) los presentaron 4 pacientes de un total de 63 pacientes que toman antipsicóticos (un 6.3%). Los sujetos con niveles de prolactina elevados por encima de 50 ng/ml (hiperprolactinemia moderada) son 17 (el 26.9% de los que toman antipsicóticos). Con niveles de prolactina elevados, pero de gravedad ligera, son 20 personas de las que toman antipsicóticos (el 37.7%). Con niveles de prolactina no elevados son 22 personas de los que toman antipsicóticos, es decir el 34.9%.

Realizado estudio de diferencias significativas en variables sociodemográficas y psicofarmacológicas encontramos: no se observan diferencias significativas en el nivel medio de prolactina en función del sexo ($t = 0.379$; $p = .705$), ni de los grupos de edad codificados como menores de 30 años, entre 31 y 50 años y mayores de 51 años ($F = 1.806$; $p = .171$).

No se observan diferencias significativas en el nivel medio de prolactina entre los diferentes diagnósticos psiquiátricos codificados en esquizofrenia, trastornos de personalidad, otros diagnósticos y no diagnóstico ($F = 0.767$; $p = .550$), ni entre los diferentes

Tabla 4. Relación del grado nivel de prolactina con otras variables

	Normal	Leve	Moderado	Grave	Total
Sexo					
Hombre	8	13	5	1	27
Mujer	29	9	12	3	53
Total	37	22	17	4	80
Trastorno Mental					
Sin diagnostico	28	16	11	3	58
Esquizofrenia	4	1	0	1	6
T. Bipolar	0	0	1	0	1
T. personalidad	1	1	1	0	3
Otros	4	4	4	0	12
Total	37	22	17	4	80
Discapacidad Intelectual					
No especificado	1	1	0	0	0
Leve	12	7	5	3	27
Moderado	12	9	9	1	31
Grave	12	5	3	0	20
Total	37	22	17	4	80
Antipsicótico					
No	15	2	0	0	17
Monoterapia	13	10	9	1	33
Politerapia	9	10	8	3	30
Total	37	22	17	4	80

Tabla 5. Valores medios de prolactina en dimensiones psicofarmacológicas
Tomado de: González-Pablos E, et al. (47)

Fármacos	Variables (n)	M (DT)	T Student	F Snedecor	Diferencias Anova
Antipsicóticos	Si= 63 No= 17	43.86(31.55) 17.10(7.53)	3.455***		
Benzodiacepinas	Si= 51 No= 29	43.40(32.04) 28.99(24.66)	2.091*		
Antiepilépticos	Si= 47 No= 32	40.80(33.32) 28.99(24.36)	0.924		
Risperidona	Si= 19 No= 61	48.40(27.44) 34.99(30.56)	1.708		
Olanzapina	Si= 19 No= 60	43.04(37.52) 36.99(27.89)	0.756		
Quetiapina	Si= 9 No= 71	39.17(25.49) 38.05(30.94)	0.105		
Haloperidol	Si= 5 No= 75	48.66(34.98) 37.48(30.03)	0.799		
Clorpormacina	Si= 4 No= 76	61.42(50.50) 36.95(28.82)	1.593		
Levomeprom.	Si= 14 No= 66	42.05(32.07) 37.35(30.02)	0.525		
Número de Antipsicóticos	1= 33 2 o más= 30 No= 17	38.87(27.24) 49.35(35.35) 17.10 (7.53)		7.147***	1 y 2 o más > no
Tipo de Antipsicóticos	Atípicos= 34 Típicos= 29 No= 17	44.52(31.77) 43.09(31.83) 17.10(7.53)		5.914**	Atípicos y Típicos > no

Nota: $p < .05$ *; $p < .01$ **; $p < .001$ ***

Tabla 6. Modelo psicofarmacológico predictor de niveles elevados de prolactina

Fármacos	B	ET	Wald	gl	p	Exp(B)	IC95%EXP(B)	
							Inferior	Superior
Benzodiacepinas	1.105	.539	4.197	1	.040	3.020	1.049	8.692
Antipsicóticos	2.542	.813	9.777	1	.002	12.707	2.582	62.532
Constante	-1.063	.338	9.904	1	.002			

B = Coeficiente logístico; Wald = Test de Wald; gl = Grados de libertad; ET = Error típico; Sign = Significación; Exp (B) = Odds ratio; IC = Intervalo de confianza.

niveles de discapacidad codificados en no especificados, leve, moderado y grave ($F = 1.528$; $p = .214$).

En la tabla 5 se observan diferencias significativas en el nivel medio de prolactina en el consumo de antipsicóticos y benzodiacepinas (no de antiepilépticos). A mayor consumo de antipsicóticos o de benzodiacepinas presentan una media más elevada de prolactina. En coherencia con el resultado previo, tomar uno o más antipsicóticos, sin diferencias significativas entre ellos, presentan un nivel medio de prolactina mayor que no tomar antipsicóticos y tomar antipsicóticos de 1ª o 2ª generación, sin diferencias significativas entre ellos, presentan un nivel medio de prolactina mayor que no tomar antipsicóticos.

El procedimiento de regresión logística (RL) final consta en la tabla 6. El modelo predictor de niveles de prolactina por encima de los normales incluye las variables benzodiacepinas y antipsicóticos. Mediante la prueba del logaritmo del cociente de verosimilitud observamos que el modelo completo es significativo [$\chi^2=21.84$, $p < .000$].

Tomar benzodiacepinas presenta una razón de odds para niveles de prolactina por enci-

ma de los normales 3.02 veces superior que no tomarlas y tomar antipsicóticos presenta una razón de odds para niveles de prolactina por encima de los normales 12.70 veces superior que no tomarlos.

Discusión

Conocemos pocos estudios que hayan abordado este problema de un modo monográfico, aunque sí es sabido el uso de psicofármacos en la población de personas con Discapacidad Intelectual para tratar problemas de conducta, incluso en niños y adolescentes, desde hace muchos años. En algunos trabajos se aborda como un aspecto más de los posibles efectos secundarios de los fármacos (38,39). En otros trabajos monográficos sobre el tema se encuentran resultados muy parecidos a los nuestros.

En un estudio (40) realizado con 21 sujetos, niños, adolescentes y adultos con retraso mental y trastorno del desarrollo, con agresión y autolesión, se estudió el efecto de risperidona frente a placebo en un ensayo doble ciego. En niños y adolescentes ($n=10$), edad media de 12.5 años, la prolactina se

elevó y mantuvo elevada. En adultos de edad media 35.3 años (n=7), se elevó más y luego bajó, manteniéndose elevada durante 26 semanas de la duración del estudio. En las mujeres la media de la prolactina mostró elevaciones significativamente mayores que en los hombres.

En nuestro trabajo también risperidona tiene cifras elevadas de prolactinemia, pero sin diferencia significativa de sexo.

Firghi en un estudio con 138 pacientes con discapacidad intelectual tratados con antipsicóticos (41), de los cuales el 47.8% con risperidona, el 18.1% con olanzapina, el 9.4% con zuclopentixol, el 8.7% con fenotiacinas, el 8.7% con quetiapina, el 5.8% con amisulpiride, etc. Encontró hiperprolactinemia en el 45% de los participantes, pero la prevalencia fue mucho mayor en los sujetos que tomaban risperidona (70%) y amisulpiride (100%). La elevación de prolactina fue mayor en mujeres que en los hombres.

Además presentaron hipogonadismo secundario el 77% de las mujeres afectadas y solo el 4% de los hombres afectados. El hipogonadismo hiperprolactinéxico se acompaña en general de una pérdida de densidad mineral de masa ósea. Esta complicación se sumará a otros factores de riesgo para la patología ósea en personas con discapacidad intelectual, como son el hipogonadismo primario, el tratamiento antiepiléptico y la deficiencia de vitamina D, lo que puede explicar en parte el alto riesgo de osteoporosis y fracturas observadas en estos individuos (42.43).

Encontramos en nuestro trabajo que de los 63 pacientes que tomaron antipsicóticos, 22 pacientes tenían el nivel de prolactina en cifras normales, los 41 restantes (el 65.05%) tenían el nivel de prolactina elevado en diferentes grados, no encontrando diferencias significativas entre cada uno de los fármacos, ni en sexo.

En un estudio monográfico sobre el tema (44), Lambert estudió 73 pacientes, con una edad media de 41,2 años, 53 varones y 20 mujeres. Los antipsicóticos más prescritos fueron: risperidona en 44 casos, haloperidol en 9 casos, olanzapina en 7 casos, etc. Encontró que los sujetos tratados con risperidona tenían el nivel más elevado de prolactina (35,9 ng/ml) de media, pero no fue estadísticamente significativa con respecto a los resultados con otros antipsicóticos. En el análisis de regresión lineal encontró dos predictores estadísticamente significativos del nivel de prolactina: el género y el uso de bromocriptina (fármaco utilizado para el tratamiento de la hiperprolactinemia).

En nuestro trabajo la media de prolactina más elevada es de 61.42 ng/ml y la obtienen el grupo de pacientes que toman clorpromacina, seguido de haloperidol con 48.66, risperidona con 40.40, levomepromacina 42.05, etc. Pero sin diferencias significativas entre ellos. Tomar dos o más antipsicóticos eleva la cifra. La media es mayor en antipsicóticos de segunda generación que los de 1ª generación, pero también sin diferencias significativas.

En la regresión logística realizada encontramos que tomar benzodiazepinas presenta una razón de odds para niveles de prolactina por encima de los normales 3.02 veces superior que no tomarlas y tomar antipsicóticos una razón de odds para niveles de prolactina elevados 12.70 veces superior que no tomarlos.

En un estudio (45) acerca de la discontinuidad del tratamiento con antipsicóticos en esta población, el grupo de 36 pacientes que lo realiza durante varios meses baja la cifra de prolactina significativamente.

En otro estudio (46) realizado con 99 pacientes con DI que tomaban antipsicóticos durante más de un año, encontraron hiper-

prolactinemia en un 17% de los casos, considerando como tal por encima de 50 ng/ml y en el 64% elevada (considerando por encima de 20 y 25 ng/ml en hombres o mujeres). Como variables asociadas se encontró sexo femenino, dosificación más alta y uso de risperidona.

En nuestro trabajo, 17 pacientes no toman antipsicóticos y tienen una media de prolactina de 17.10. Los otros 63 pacientes toman antipsicóticos con una media de prolactina de 43.86. Pero pueden tomar uno (33 pacientes) y tienen de media de prolactina 38.87 o más de uno (30 pacientes) y tienen de media de prolactina 49.35.

Como variables asociadas no se registran ni cada uno de los antipsicóticos, ni el tipo de fármaco (de 1ª o 2ª generación) ni el número (tomar 1 o 2 o más).

En nuestra población el consumo de psicofármacos es elevado: el 78.8% toman antipsicóticos, el 63.8% benzodiacepinas y el 58.8% antiepilépticos. Llama la atención que en los trabajos antes referenciados solamente se refieran a los antipsicóticos y no se recojan los otros psicofármacos que también pueden modificar la prolactina.

Aquellos sujetos que no toman neurolépticos tienen la prolactina dentro de la normalidad (17.1 ng/ml de media). La población que toma neurolépticos tiene elevada la prolactina (43.86 de media). Si toman un neuroléptico la tienen elevada (38.9 ng/ml de media) y si toman más de uno la tienen más elevada (49.4 ng/ml de media).

La tienen más elevadas los sujetos que toman antipsicóticos de 2ª generación (44.68ng/ml) que los de primera generación (43.1 ng/ml). Pero no son diferencias estadísticamente significativas en los dos casos.

Los fármacos más usados son: risperidona (19 pacientes), olanzapina (19 pacientes),

levomepromazina (14 pacientes), quetiapina (9 pacientes), etc.

Pero en relación con la elevación de prolactina, depende de si lo toman solos o combinados con otros antipsicóticos. Así, risperidona sola (lo toman 10 pacientes) es el fármaco que más sube la prolactina (60.6 ng/ml de media), levomepromacina (7 pacientes) y el nivel de prolactina medio es de 40.4 ng/ml. Mientras que si lo toman junto a otros antipsicóticos sus niveles medios son de 44.2ng/ml para risperidona y 43.7 ng/ml para levomepromacina. Aunque tampoco son significativas las diferencias.

Los niveles de prolactina graves (por encima de 100 ng/ml) los presentaron 4 pacientes de un total de 63 pacientes que toman neurolépticos (un 6.3%) y sus características son: mujeres, con grado de discapacidad ligera y que toman más de un antipsicótico. A pesar de esta cifra de prolactina, en la historia clínica no se registra ninguna sintomatología clínica.

Los sujetos con niveles de prolactina elevados por encima de 50 ng/ml (hiperprolactinemia moderada) son 17 (el 26.9% de los que toman antipsicóticos). Con niveles de prolactina elevados, pero de gravedad ligera, son 20 personas, el 37.7% de los que toman antipsicóticos. Con niveles de prolactina no elevados son 22 personas de los que toman antipsicóticos, es decir el 34.9%.

Tomar benzodiacepinas presenta una razón de odds para niveles de prolactina por encima de los normales 3.02 veces superior que no tomarlas y tomar antipsicóticos presenta una razón de odds para niveles de prolactina por encima de los normales 12.70 veces superior que no tomarlos.

Limitaciones

El bajo número muestral dificulta el trabajo estadístico, sobre todo cuando queremos analizar cada fármaco.

La polimedicación simultánea también dificulta el realizar afirmaciones acerca de los efectos de cada uno de los fármacos. Algunas de las cifras no son atribuibles a un solo fármaco, sino a la suma de varios.

Conclusiones

El consumo de psicofármacos en las personas con discapacidad intelectual y alteración de la conducta ingresados en un centro residencial es elevado.

Antipsicóticos y benzodiazepinas aparecen como los fármacos que más riesgo tienen de elevar la prolactina.

No existen diferencias significativas entre los diferentes antipsicóticos y benzodiazepinas. Tampoco entre tomar uno o más antipsicóticos y que sean de 1ª o 2ª generación.

La predicción de los niveles de prolactina elevados es de una razón de odds de 3,02 para benzodiazepinas y de 12,7 para antipsicóticos.

Agradecimientos

Recientemente hemos publicado una Carta al Director en la Revista Medicina de Familia SEMERGEN (González-Pablos E, et al. Elevación de prolactina en personas con discapacidad intelectual con tratamientos psicofarmacológico (SEMERGEN. 2019;45(1):e6-e7. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2018.10.002>) (47) en la que, de un modo muy resumido y enfocado a los equipos de Atención Primaria, se recogían los elementos esenciales de este artículo.

Creemos puede tener interés para personal sanitario especializado en Salud Mental el desarrollo completo del artículo que ahora planteamos.

Agradecemos a la revista Medicina de Familia SEMERGEN y a Elsevier la ayuda prestada para hacer posible este objetivo.

Referencias

1. Stolker JJ, Koedoot PJ, Heerdink ER, Leufkens HG, Nolen WA. Psychotropic drug use in intellectually disabled group-home residents with behavioural problems. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:19–23.
2. Deb S, Kwok H, Bertelli M, Salvador-Carulla L, Bradley E, Torr J, Barnhill J; Guideline Development Group of the WPA Section on Psychiatry of Intellectual Disability. International guide to prescribing psychotropic medication for the management of problem behaviours in adults with intellectual disabilities. *World Psychiatry*. 2009 Oct;8(3):181-6.
3. De Kuijper G, Hoekstra P, Visser F, Scholte FA, Penning C, Evenhuis H. Use of antipsychotic drugs in individuals with intellectual disability (ID) in the Netherlands: Prevalence and reasons for prescription. *J Intellect Disabil Res* 2010;54: 659–667.
4. Meyer JM, Nasrallah HA. Enfermedades médicas y esquizofrenia. Barcelona, *Ars Médica*; 2004
5. Leucht S, Burkard T, Henderson JH, Maj M, Sartorius N. *Physical Illness and Schizophrenia*. Cambridge, Cambridge University Press; 2007
6. Saiz Ruiz J, Bobes García J, Vallejo Ruiloba J, Giner Ubago J, García-Portilla González MP. Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica. *Actas Esp Psiquiatr* 2008; 36(5); 251-64.
7. Bobes J, Saiz Ruiz J, Montes JM Mostaza M, Rico-Villademoros F, Vieta E. Consenso Español de Salud Física del Paciente con Trastorno Bipolar. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)* 2008; 1: 26-37.
8. De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, Van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry*. 2009; 8:15-22.
9. De Hert M, Correll CU, Bobes J, and cols. Physical illness in patients with severe mental disorders. The prevalence, impact of medication and disparities in healthcare. WPA Educational Module. *World Psychiatry* 2011; 10:52-77.
10. Perkins DO, Prolactina y trastornos endocrinológicos relacionados en pacientes con esquizofrenia. En: Meyer JM, Nasrallah HA. *Enfermedades médicas y esquizofrenia*. Barcelona, *Ars Médica*; 2004: 235-254
11. Serri O, Chick CL, Ur E. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ*. 2013;168:575-81.
12. Gertsik L, Poland RE. *Psiconeuroendocrinología*: En: Schatzberg AF, NemeroffChB (directores). *Tratado de Psicofarmacología*. Barcelona, Masson; 2006: 121-134.
13. Halperin I, Cámara R, García M, Ollero D. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia. *Endocrinol Nutr*. 2013; 60:308-19.

14. Stahl SM. Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas. Barcelona, Editorial Ariel SA; 2002.
15. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan-Sadock: Sinopsis de Psiquiatría. Madrid, Waverly Hispánica; 2004.
16. González Pablos E. Elevación de la prolactina en pacientes esquizofrénicos en tratamiento con antipsicóticos. Anales de psiquiatría 2007;23(4):186-190.
17. Sáez de Adana García de Acilu E, Cano AI, Eizaguirre García A, López Zurbano S, Francos Ajona A, Gaviña Arenaza J, Artaraz Ocerinjauregui B, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM. Efectos adversos de antipsicóticos atípicos, diferencias según sexo. Psiq Biol. 2014;21(3):95-101
18. Bushe C, Shaw M, Peveler RC. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia. J Psychopharmacol. 2008;22 2 Suppl:46-55
19. Bushe C, Yeomans D, Floyd T, Smith SM. Categorical prevalence and severity of hyperprolactinaemia in two UK cohorts of patients with severe mental illness during treatment with antipsychotics. J Psychopharmacol. 2008;22 2 Suppl:56-62.
20. Rao VA, Bishop M, Coppen A. Clinical state, plasma levels of haloperidol and prolactin: A correlation study in chronic schizophrenia. Br J Psychiatry. 1980;137:518-25.
21. Crawford AM, Beasley Jr CM, Tollefson GD. The acute and long term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations. Schizophr Res. 1997;26:41-54.
22. Holt RI, Peveler RC. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: mechanisms, consequences and management. Clin Endocrinol. 2011; 74: 141-147.
23. Bushe CJ, Bradley A, Pendlebury J. A review of hyperprolactinaemia and severe mental illness: Are there implications for clinical biochemistry? Ann Clin Biochem. 2010;47(Pt 4):292-300.
24. Murru A, Varo C. Causas y manejo de la hiperprolactinemia por antipsicóticos. Psiq Biol. 2015;22(S2):13-17
25. Leucht S, Cipriani A, Spineli L. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2013;382:951-62.
26. Rubio-Abadal E, Usall J. Hiperprolactinemia y tratamiento antipsicótico. Manifestaciones clínicas y manejo. Psiq Biol. 2013;20(3):27-34.
27. Di Somma C, Colao A, Di Sarno A, et al. Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:807-13.
28. Canuso CM, Goldstein JM, Wojcik J, Dawson R, Brandman D, Klibanski A, Schildkraut JJ, Green AI. Antipsychotic medication, prolactin elevation, and ovarian function in women with schi-

- zophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatry Res.* 2002;111:11–20.
29. Misra M, Papakostas GI, Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1607-1618.
30. Bhuvaneswar CG, Baldessarini RJ, Harsh VL, Alpert JE. Adverse endocrine and metabolic effects of psychotropic drugs: Selective clinical review. *CNS Drugs* 2009;23:1003-1021.
31. O’Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol.* 2008;22 2 Suppl:70–5.
32. Howard L, Kirkwood G, Leese M. Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2007;190:129–34.
33. Montejo ÁL, Arango C, Bernardo M, Carrasco JL, Crespo-Facorro B, Cruz JJ, Del Pino J, García Escudero MA, García Rizo C, González-Pinto A, Hernández AI, Martín Carrasco M, Mayoral Cle-ries F, Mayoral van Son J, Mories MT, Pachiarotti I, Ros S, Vieta E. Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2016 Jul-Sep;9(3):158-73. Spanish
34. Citrome L. Current guidelines and their recommendations for prolactin monitoring in psychosis. *J Psychopharmacol.* 2008;22 2 Suppl:90–7.
35. Peveler RC, Branford D, Citrome L, Fitzgerald P, Harvey PW, Holt RI, et al. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: Clinical recommendations. *J Psychopharmacol.* 2008;22 2 Suppl:98–103.)
36. Bobes-García J, Saiz-Ruiz J, Bernardo-Arroyo M, Caballero-Martínez F, Gilaberte-Asín I, Ciudad-Herrera A. Delphi consensus on the physical health of patients with schizophrenia: Evaluation of the recommendations of the Spanish Societies of Psychiatry and Biological Psychiatry by a panel of experts. *Actas Esp Psiquiatr.* 2012;40:114–28.
37. Organización Mundial de la Salud. Guía de la clasificación CIE-10. Madrid, Editorial Médica Panamericana; 2000.
38. Valiquette G: Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med* 347:1890–1891 (autor reply 1890–1891), 2002.
39. Pappagallo M, Silva R. The effect of atypical antipsychotic agents on prolactin levels in children and adolescents. *J Child Adoles Psychopharmacol* 14:359–371, 2004.
40. Hellings JA, Zarcone JR, Valdovinos MG, Reese RM, Gaughan E, Schroeder SR. Risperidone-Induced Prolactin Elevation in a Prospective Study of Children, Adolescents, and Adults with Mental Retardation and Pervasive Developmental Disorders. *J Child Adoles Psychopharmacol* 2005;15(6):885-892.
41. Frighi V, Stephenson MT, Morovat A, Jolley IE, Trivella M, Dudley CA, et

- al. Safety of antipsychotics in people with intellectual disability. *BJP* 2011;199:289-295
42. Vanlint S, Nugent M. Vitamin D and fractures in people with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 2006;50:761-7
43. Schrage S. Epidemiology of osteoporosis in women with cognitive impairment. *Ment Retard* 2006;44:203-11
44. Lambert TL, Farmer KC, Brahm NC. Evaluation of Serum Prolactin Levels in Intellectually Disabled Patients Using Antipsychotic Medications. *Int J Endocrinol Metab.* 2013;11(1)
45. de Kuijper GM, Mulderds H, Evenhuis H, Visser F, Hoekstra PJ. Effects of Discontinuation of Long-Term Used Antipsychotics on Prolactin and Bone Turnover Markers in Patients With Intellectual Disability. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34(1):158-159.
46. de Kuijper G, Mulder H, Evenhuis H, Scholte F, Visser F, Hoekstra PJ. Determinants of physical health parameters in individuals with intellectual disability who use long-term antipsychotics. *Res Dev Disabil.* 2013;34:2799-809.
47. González-Pablos E, López-Villalobos JA, Valles-de la Calle JM, Paulino-Matos P. [Elevation of prolactin in patients with intellectual disability on psychopharmacological treatment]. *Semergen.* 2019; 45:e6-e7. doi: 10.1016/j.semerg.2018.10.002. Spanish.