

## Artículo de Revisión

# Psicofármacos y función gonadal

Sergio Valdivieso<sup>1</sup>, Claudia Campusano<sup>2</sup>, Alvaro Jeria<sup>1</sup> y Pilar del Río<sup>1</sup>

## Psychotropic drugs and gonadal function

<sup>1</sup>Departamentos de Psiquiatría y Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia a:  
Dra. Claudia Campusano  
Departamento de Endocrinología,  
Facultad de Medicina, Pontificia  
Universidad Católica de Chile, Lira 85,  
Piso 5, Santiago de Chile  
Teléfono: 3543095. Fax: 6385675  
E-mail: ccampus@med.puc.cl

Recibido: 14 Enero de 2009  
Aceptado: 9 de Marzo de 2009

*Psychotropic medications have a series of neurobiological effects which may be related to adverse effects. The endocrinological side effects may affect prolactin and thyroid, parathyroid and antidiuretic hormones. They may also influence the appearance of metabolic syndrome, gonadal and sexual problems. These disturbances must be borne in mind to prevent or detect them on time, since they may affect the compliance with the treatment. This revision focuses on the relationship between psychotropic drugs, antidepressants, mood stabilizers and gonadal function. As a general recommendation, patients using these medications should be monitored for menstrual and fertility disturbances, weight change, hirsutism, galactorrhea and changes in libido and sexual life.*

**Key words:** Psychotropic drugs, sexual dysfunction, gonadal function.

Existe evidencia creciente de que los problemas de salud mental tienen una prevalencia cada vez mayor a nivel mundial. En el caso Chile, diversos estudios han encontrado cifras de hasta un 25% de depresión en mayores de 18 años<sup>1</sup>. Publicaciones recientes en Lancet<sup>2</sup> para la salud mental muestran que 14% de la carga global de enfermedad puede ser atribuida a los trastornos neuropsiquiátricos. Entre los tratamientos más utilizados y que tienen la mayor evidencia se encuentran los psicofármacos, que resultan eficaces para los trastornos mentales comunes.

Los tratamientos psicofarmacológicos tienen una multiplicidad de efectos neurobiológicos, lo que incluye un riesgo potencial de efectos adversos. Los efectos secundarios de tipo endocrinológico y metabólico incluyen efectos en las hormonas tiroideas, paratiroides, hormona antidiurética, prolactina, síndrome metabólico y ovario poliquístico entre otros<sup>3</sup>. Ello obliga al clínico a tener presente este tipo de problemas de modo de prevenirlos y/o detectarlos oportunamente. Si bien existen múltiples interacciones entre diferentes ejes hormonales y patologías psiquiátricas y psicofármacos hemos centrado esta revisión en el análisis de la relación entre psicofármacos y función gonadal.

### Antipsicóticos

Los antipsicóticos se clasifican en tres grupos: convencionales o típicos, atípicos o de segunda y de tercera generación. Como se muestra en la Tabla 1, la principal diferencia entre los convencionales y los atípicos reside en

el mayor bloqueo de los receptores serotoninérgicos con respecto a los dopaminérgicos que ocurre con los primeros. Por otra parte, los antipsicóticos atípicos tienen una mayor velocidad de disociación de los receptores D2 y una selectividad en su acción, con menor efecto en el cuerpo estriado, lo que explica la menor frecuencia de efectos extrapiramidales.

Tabla 1. Antipsicóticos y bloqueo de receptores

| Antipsicótico             | % bloqueo D2 | % bloqueo 5HT2 |
|---------------------------|--------------|----------------|
| <b>Convencionales</b>     |              |                |
| Haloperidol               | 75-89        | ¿?             |
| Clorpromazina             | 78-80        | ¿?             |
| Tioridazina               | 74-81        | ¿?             |
| <b>Atípicos</b>           |              |                |
| Risperidona               | 60-75        | 60-90          |
| Quetiapina                | 20-44        | 21-80          |
| Olanzapina                | 55-80        | 90-98          |
| Lozapina                  | 38-68        | 85-94          |
| Ziprazidona               | 45-75        | 80-90          |
| <b>Tercera generación</b> |              |                |
| Aripirazol <sup>a</sup>   | 40-95        | ¿?             |

D2: receptores dopaminérgicos 2; 5HT2: receptores serotoninérgicos 2. El bloqueo del receptor se infiere a partir del % de ocupación. <sup>a</sup>Agonista y antagonista D2, agonista parcial 5HT1, antagonista parcial 5HT2. Adaptado de Clinical Handbook of Psychotropic Drugs. Kalyna Z Beschlibnyk-Butler and J Joel Jeffries eds 13<sup>th</sup> rev. ed. 2003. Hogrefe and Huber Publishers, USA.

**Efecto sobre prolactina**

Los antipsicóticos tienen un reconocido efecto en la secreción de prolactina. Además de la clásica regulación mediada por la inhibición tónica de la dopamina, la serotonina es un estimulador de la secreción de prolactina lo que se pone en evidencia, por ejemplo, al administrar fenfluramina, cuyo efecto es aumentar los niveles de serotonina en el espacio sináptico<sup>4,5</sup>. La TRH (hormona liberadora de TSH) y el péptido intestinal vasoactivo también inducen liberación de prolactina. Los antipsicóticos son antagonistas del receptor de dopamina D2 y por lo tanto, bloquean el efecto tónico inhibitorio fisiológico<sup>6</sup>.

Tanto los niños como los adultos desarrollan hiperprolactinemia, aun cuando el efecto parece ser mayor en niños postpuberales y adolescentes que en adultos<sup>7</sup>. En niños, existen evidencias de que la hiperprolactinemia se atenúa con el tiempo y la mayor parte de ellos progresan en la pubertad, aunque este efecto puede estar también influenciado por el aumento de peso asociado a los antipsicóticos<sup>8</sup>.

Por otra parte, los estrógenos estimulan la síntesis de prolactina y aumentan la respuesta a estimulantes de ella, por lo que se ha demostrado que las mujeres en edad reproductiva tienen mayores niveles de prolactina comparado con niñas prepuberales u hombres<sup>9</sup>.

La hiperprolactinemia en general, tiene una serie de efectos en el organismo que llevan a disminución de la libido y reducción de la fertilidad. Existe una sensibilidad individual a los efectos de la hiperprolactinemia, lo que puede explicarse por "down regulation" de los receptores y por la presencia de diferentes isoformas moleculares de prolactina con menor actividad in vivo. Los mecanismos involucrados son múltiples, siendo los más importantes la modificación de la pulsatilidad de GnRH con la consecuente alteración de función gonadal en hombre y mujeres en grados variables dependiendo de los niveles de prolactina y la edad en que ocurra el fenómeno (ej: retraso puberal, alteraciones menstruales e infertilidad o efectos mínimos o ausentes en las mujeres postmenopáusicas). Se ha planteado además en los varones, una posible acción directa en el sistema nervioso central, disminuyendo la capacidad erectiva. Además de la disfunción sexual y reproductiva, la presencia de galactorrea y congestión mamaria son un motivo de consulta y queja de las pacientes en tratamientos crónicos. Paralelamente, deberá evaluarse en hombres y mujeres la salud ósea ya que las hiperprolactinemias de larga data inducen pérdida de hueso por el hipogonadismo y eventualmente pudiera existir también un efecto directo sobre el hueso.

Los antipsicóticos tradicionales están siendo reemplazados progresivamente por los llamados antipsicóticos atípicos debido a que causan menos efectos agudos y crónicos de tipo neuromotor<sup>10,11</sup>. Existen diferencias entre los distintos antipsicóticos atípicos en la intensidad de la hiperprolactinemia por varios factores, entre ellos el grado de afinidad al receptor D2, la velocidad de disociación

del receptor, y la capacidad de actuar como agonista y antagonista<sup>12</sup>. Basados en datos de niños y adultos, la potencia de los antipsicóticos para inducir hiperprolactinemia es: Risperidona > Haloperidol > Olanzapina > Ziprasidona > Quetiapina > Clozapina > Aripiprazole<sup>13</sup>. Este hecho podría explicar, al menos en parte, las diferencias en el riesgo de osteoporosis con distintos antipsicóticos<sup>14</sup>.

Existe controversia respecto a la producción de adenomas hipofisarios, particularmente en aquellos pacientes que tomaban Risperidona. De 307 comunicaciones de tumor hipofisario, 64 (20,8%) ocurren en pacientes que toman antipsicóticos, estando 44 de ellos (68,8%) en tratamiento con Risperidona. Sin embargo, existen varios sesgos potenciales, entre ellos el hecho de que hubo un gran número de pacientes a quienes se le prescribió este fármaco dado que fue el primer antipsicótico de segunda generación que fue aprobado por la FDA y ha sido el fármaco más indicado durante muchos años<sup>15</sup>.

Las recomendaciones actuales para el manejo de la hiperprolactinemia por antipsicóticos se detallan a continuación y permiten una guía para el manejo clínico de este tipo de pacientes.

1. Evaluar alteraciones menstruales, especialmente oligo o amenorrea, descarga del pezón, función sexual, y en niños, el desarrollo puberal y velocidad de crecimiento. Si todo es normal, pudiera no ser necesario medir prolactina.
2. Si la prolactinemia es elevada, se debe descartar embarazo y el uso de ACO. Además deben medirse TSH y creatinina plasmática dado el conocido incremento de la prolactina en el hipotiroidismo y falla renal.
3. Si la prolactina es < 200 ng/mL se puede reducir la dosis del antipsicótico o cambiar a Aripiprazol, Quetiapina o Clozapina de acuerdo a la clínica.
4. Si la prolactina es > 200ng/mL o persiste elevada a pesar de los cambios en la medicación, se debe solicitar una resonancia magnética (RM) de la región selar para descartar un tumor hipofisario o compresión del tallo.
5. Si la RM es normal, y la hiperprolactinemia genera alteraciones menstruales o hipogonadismo, deberán tratarse estos hechos en forma específica, así como también la consecuencia de ellos como es la osteoporosis
6. Sólo muy ocasionalmente, algunos pacientes pueden requerir el uso de agonistas dopaminérgicos como cabergolina o bromocriptina aunque los síntomas psicóticos podrían agravarse. En ese caso considerar el utilizar Aripiprazol ya que es un agonista dopaminérgico parcial.
7. Dado que la hiperprolactinemia tiende a normalizarse con el tiempo, parece razonable que aquellos pacientes que tienen síntomas leves sean reevaluados al cabo de seis a doce meses.

**Efecto sobre la sexualidad**

La disfunción sexual es frecuente en los pacientes que tiene enfermedades psiquiátricas, pero es difícil distinguir si

## Artículo de Revisión

ello es consecuencia de la enfermedad o de los psicofármacos. Siendo la respuesta sexual el resultado de una combinación de factores tanto biológicos como psicológicos que regulan el deseo, la excitabilidad y el orgasmo, es probable que en los pacientes psiquiátricos exista una combinación de tales factores. Como ya se mencionó, el aumento de prolactina por el uso de antipsicóticos tiene efectos en la libido debido a disminución de la hormona liberadora de gonadotropina y de testosterona a nivel ovárico y testicular; no siempre la disfunción sexual se correlaciona con la disfunción hormonal. Como es esperable, los distintos tipos de antipsicóticos difieren en la intensidad de la disfunción sexual y pudiera ser que la olanzapina tuviera menos efectos sobre la libido que otros neurolépticos<sup>16,17</sup>.

Por último, debe mencionarse el problema del aumento de peso debido a los antipsicóticos, lo cual a su vez puede contribuir a trastornos en el eje gonadal y en disfunciones sexuales. El hipogonadismo masculino se vincula a un aumento del tejido adiposo. Cuando el sobrepeso es mayor del 160% del peso ideal las concentraciones de testosterona plasmática y globulina transportadoras de hormonas sexuales (SHBG) suelen ser bajas, mientras los niveles de estrógenos (procedentes de la conversión de los andrógenos en el tejido adiposo) aumentan. En los varones con obesidad mórbida puede disminuir la testosterona libre. En las mujeres, la obesidad se vincula con alteraciones menstruales, especialmente en las que tienen obesidad centrípeta, encontrándose aumento en la producción de andrógenos, disminución de SHBG e incremento de la conversión periférica de andrógenos en estrógenos.

Un estudio reciente mostró que los antipsicóticos se asocian a aumento de leptina y testosterona libre en mujeres, con una alta correlación entre cambio en los niveles de estrógeno, neuropéptido Y (NPY) y aumento del índice de masa corporal<sup>18</sup>.

### Antidepresivos

#### *Función gonadal y reproductiva*

Afectan el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal en varios niveles y por consecuencia afectan la función reproductiva en hombres y mujeres. Dopamina, serotonina, noradrenalina y GABA, todos modulados por los antidepresivos, participan en la regulación fisiológica normal del eje gonadal. Otro nivel en el cual puede existir influencia de psicofármacos es el metabolismo de esteroides y la inducción o inhibición de la SHBG. También, pueden modular los sistemas simpático y parasimpático, con el consiguiente efecto en la excitación, erección, eyaculación y orgasmo pudiendo entonces influir en la fertilidad a través de efectos periféricos como resultado de su acción en receptores colinérgicos y alfa adrenérgicos.

Hay pocos estudios de la relación entre el uso de antidepresivos y la infertilidad masculina humana. Se ha observado reducción de la viabilidad espermática con desmetilimipramina y trimipramina. No existe un

mecanismo claro que explique este efecto, y se piensa que los factores neuroendocrinológicos podrían jugar un rol. Los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS), aumentan la serotonina que a su vez incrementa los niveles de prolactina a través de la inhibición de la dopamina, aumentando la actividad de factores liberadores de prolactina. Además estimulan la secreción de prolactina a través de receptores serotoninérgicos. También, la acetilcolina es un potente inhibidor de la liberación de prolactina, por lo cual el efecto anticolinérgico de algunos antidepresivos puede aumentar la prolactina.

#### *Efecto sobre la sexualidad*

La disfunción sexual es común en la población general, pero es más frecuente en las personas que sufren depresión. Aun cuando muchos antidepresivos afectan la función sexual, es frecuente que exista una alteración previa al tratamiento como un síntoma del cuadro depresivo, que está presente hasta en un 75% de los pacientes y el tratamiento de la depresión puede mejorar el deseo sexual.

Los IRS inhiben el deseo sexual y afectan el orgasmo en más del 30% de los pacientes aunque en algunas series alcanza al 60%. La disfunción eréctil se considera el síntoma sexual colateral más frecuente por antidepresivos, con frecuencias que van desde 2% a 35%, pero debe considerarse que este síntoma existe en alrededor del 40% de los pacientes depresivos previo al inicio del tratamiento. El retardo en el orgasmo y eyaculación y la anorgasmia son los efectos colaterales más frecuentes de los IRS. Los pacientes con fluoxetina presentaron, en general, más disfunción orgásmica, y empeoraron en su funcionamiento sexual (deseo, excitación). Por otra parte, los IRS debido a estas propiedades son útiles para el tratamiento de la eyaculación precoz.

En este aspecto, existen ventajas para bupropion, moclobemida, nefazodone y reboxetina sobre otros antidepresivos. El bupropion ha reportado pocos efectos sexuales y debe considerarse como una alternativa cuando este problema es significativo.

### Estabilizadores del ánimo

Incluyen diversos anticonvulsivantes y el carbonato de litio; están indicados en enfermos bipolares y pacientes agresivos. Existe abundante investigación respecto de los efectos de estas drogas en la sexualidad y en disfunción gonadal en pacientes epilépticos.

El efecto de los fármacos antiepilépticos sobre las hormonas sexuales es un tema de actual preocupación e investigación. En una revisión de Bauer<sup>19</sup>, se propone que las alteraciones endocrinas asociadas a los fármacos anticonvulsivantes podrían deberse al efecto de los antiepilépticos sobre gónadas, al efecto sobre el metabolismo de las hormonas y de las proteínas ligantes de ellas y a aquellas complicaciones endocrinas secundarias al aumento de peso.

## Artículo de Revisión

A pesar del interés suscitado por este tema, aún no existe claridad de los mecanismos íntimos que explican la mayoría de los efectos de los fármacos anticonvulsivantes sobre la función gonadal. Dada la heterogeneidad de este grupo de fármacos describiremos algunos aspectos propios de los más usados.

### Carbamazepina

Es un fármaco que se ha empleado en psiquiatría en el tratamiento de las manías agudas y también en el tratamiento profiláctico del trastorno bipolar tipo I. Dentro de sus efectos adversos destaca la leucopenia benigna y habitualmente transitoria, posiblemente por la inhibición del factor de crecimiento de colonias en la médula ósea y alteraciones hidro-electrolíticas. Uno de los efectos más trascendentes en endocrinología es la alteración de la farmacocinética de otras drogas, dada su característica de inductor enzimático hepático (particularmente importante para el CYP3A4). Por este efecto, se ha descrito que disminuiría la concentración plasmática (y por ende su eficacia terapéutica) de drogas como los anticonceptivos orales. También afectan la eficacia de haloperidol, olanzapina, risperidona, teofilina, propranolol, warfarina, corticoides, ácido valproico, tiroxina, antidepresivos tricíclicos, bupropión, ciclosporina, benzodiazepinas, lamotrigina, etc. La carbamazepina estaría involucrada en la disminución de la concentración plasmática de la androstenediona, DHEA, índice de andrógenos libres, prolactina, progesterona, testosterona y testosterona libre, asociada con un aumento de la SHBG<sup>20,21</sup>.

Además del "screening" habitual para los pacientes tratados con carbamazepina, que incluye hemograma, pruebas hepáticas y concentración plasmática de carbamazepina (inicialmente semanal hasta la estabilización de ella), se podría sugerir una cuantificación de testosterona y SHBG o eventualmente testosterona biodisponible o libre calculada<sup>22</sup>, antes de iniciar el tratamiento, con el objetivo de evaluar la presencia de hipogonadismo previo a la instalación del fármaco, permitiendo así realizar un seguimiento de dichos efectos durante la terapia. Además, se debe prevenir a aquellas mujeres en edad fértil que sean usuarias de anticonceptivos orales de la disminución de la efectividad de los mismos durante el tratamiento con carbamazepina.

### Ácido Valproico

Es utilizado para tratar las crisis de ausencia, la epilepsia generalizada y la epilepsia parcial, así como también ha demostrado ser efectivo en el tratamiento del trastorno bipolar I, considerándose equivalente al litio en eficacia y seguridad, y disminuyendo la frecuencia y gravedad de los episodios maníacos. También se utiliza en el manejo de la manía aguda, y en patología del control de impulsos. Se le ha descrito un efecto antitiroideo, que se traduciría en leve aumento de la TSH, y que al ser administrado en conjunto con litio podría potenciar su efecto y asociarse a hipotiroidismo, que eventualmente requerirá tratamiento. Respecto a sus efectos en las hormonas sexuales, el ácido valproico disminuye

los niveles plasmáticos de FSH, LH, SHBG y testosterona libre, aumentando además los niveles de testosterona total<sup>22</sup>. Un efecto particular es la aparición de Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) en pacientes en tratamiento con ácido valproico. Otros estabilizadores de ánimo como el litio y la lamotrigina no se han asociado a mayor frecuencia de SOP, por lo que podrían ser alternativas de tratamiento.

En un estudio de Joffe, se demostró que el 10% de los pacientes utilizando valproato desarrollan SOP, *versus* el 1,4% de aquellos pacientes tratados con otros fármacos, con un RR de 7,5; aún no es claro si este efecto es debido al fármaco, o al aumento de peso asociado al fármaco. Estos hallazgos ya habían sido descritos en epilépticas en tratamiento con valproato, en que ocurre una alta incidencia de oligomenorrea y aumento de peso por la hiperfagia asociada al fármaco<sup>24</sup>. Así también, en modelos animales se han evidenciado alteraciones en la presencia de quistes foliculares, en la esteroidogénesis, y otros efectos que aún no han sido demostrados en humanos.

Tomando en cuenta estos antecedentes, debiera evaluarse en cada control de paciente que recibe valproato, la aparición eventual de alteración menstrual, hirsutismo y acné. Se debe prevenir el aumento de peso a través de dieta y ejercicios, y si existe oligomenorrea o hirsutismo deberá tratarse con anticonceptivos combinados, progestinas y asociando eventualmente antiandrógenos. Debe realizarse además medición de niveles plasmáticos de ácido valproico, pruebas hepáticas y hemograma, al menos cada 6 meses en pacientes estables y asintomáticos, así como mediciones de la TSH a los 3 meses y al año de tratamiento.

### Otros anticonvulsivantes

La gabapentina, lamotrigina y topiramato, tienen aplicaciones terapéuticas en patologías psiquiátricas como estabilizadores del ánimo en trastornos bipolares, así como en el manejo del dolor crónico y el abuso de sustancias. Son fármacos que difieren en su estructura química, en su metabolismo, en las interacciones asociadas a ellos, y de los que no se conoce aún sus mecanismos de acción.

### Gabapentina

La gabapentina es un derivado del GABA. Su principal uso es en el tratamiento del dolor crónico neuropático. También es un sedante suave, por lo que es útil en la regulación de episodios explosivos en individuos con trastorno por descontrol de impulsos. No se han descrito alteraciones importantes respecto a la función gonadal ni a las concentraciones plasmáticas de hormonas sexuales asociadas al uso de gabapentina, por lo que sería una opción terapéutica frente a alteraciones causadas por otros fármacos.

### Lamotrigina

Está indicado en el tratamiento del trastorno bipolar y como estabilizador del ánimo. Al igual que con la

## Artículo de Revisión

Gabapentina, no se han descrito efectos importantes sobre la función gonadal, mostrando mantención de la función gonadal comparativamente con anticonvulsivantes inductores enzimáticos; constituye una atractiva alternativa terapéutica en aquellos pacientes que requieran fármacos (como estabilizadores del ánimo) y hayan desarrollado complicaciones en esta área con otras drogas.

### Topiramato

Dentro de sus efectos colaterales, destacan una pérdida de peso relativa (que lo diferencia del resto de los anticonvulsivantes), dificultades motoras y del habla, somnolencia, mareo, ataxia y otros. Además, aumentaría el riesgo de litiasis renal. Resalta además que no interfiere con la concentración plasmática de los anticonceptivos orales en pacientes mujeres, a diferencia de la carbamazepina. No se ha descrito interferencia de este fármaco con el eje gonadal.

### Litio

El litio es un fármaco utilizado ampliamente para el tratamiento de la patología bipolar. Su utilidad se relaciona al tratamiento agudo, crónico y profiláctico del trastorno bipolar I, así como su efecto complementario en el manejo de la depresión mayor, el control de impulsos y otras patologías. Dentro de sus múltiples efectos adversos destacan alteraciones tiroideas, caracterizadas por elevación de la TSH hasta en la mitad de los pacientes, pues bloquea la liberación de las hormonas tiroideas y puede provocar hipotiroidismo o bocio; deteriora la función del nódulo sinusal, causando bloqueos cardíacos en pacientes con elevado riesgo, siendo estos los efectos con mayor significancia clínica. Además, se asocia a diabetes insípida nefrogénica, aumento significativo del peso corporal (causa frecuente de abandono de tratamiento), temblor, fatiga y otros síntomas. Cabe destacar que los efectos adversos pueden aparecer en cualquier momento del tratamiento, incluso años después de iniciada la ingesta de litio. También presenta interacciones con múltiples fármacos, pudiendo aumentar la concentración plasmática de litio al ser administrado junto a anticonvulsivantes, por lo que su combinación debe ser evaluada con precaución. No existe evidencia respecto al efecto del litio sobre la función gonadal; existe cierta evidencia contradictoria en animales que obligan a más investigación<sup>25</sup>. Además del control habitual de la litemia al inicio del tratamiento, periódicamente y luego de cualquier modificación de la dosis, se sugiere evaluar la función tiroidea basal, al primer o segundo mes de tratamiento, al sexto mes y al año de administrar litio.

En resumen, el efecto de los psicofármacos en general sobre diversas funciones del organismo aún no ha sido documentado adecuadamente. La insuficiente evidencia por la escasez de buenos estudios en humanos, afecta directamente la toma de decisiones clínicas sobre nuestros pacientes.

La funcionalidad del eje gonadal puede verse afectado por los efectos adversos de los fármacos antes descritos y esperamos que esta revisión contribuya a prever y tratar estas complicaciones.

Las recomendaciones generales pueden ser resumidas en la sugerencia de monitorización regular de alteraciones menstruales, de fertilidad, cambios de peso, hirsutismo y galactorrea en mujeres, así como alteraciones de la libido y de la vida sexual en hombres. Debe considerarse el contexto clínico de los pacientes, puesto que alteraciones de laboratorio aisladas no necesariamente traducen patología.

## Referencias

1. Florenzano R, Acuña J, Fullerton C, Castro C. 1998. Estudio comparativo de frecuencia y características de los trastornos emocionales en pacientes que consultan en el nivel primario de atención en Santiago de Chile. *Rev Méd Chile* 126: 397-405.
2. Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, Phillips M, Arman A. 2007. No health without mental health. *The Lancet* 370: 859-877.
3. Correl CU, Carlson H. 2006. Endocrine and metabolic adverse effects of Psychotropic medications in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45: 771-791.
4. Lewis DA, Sherman BM. 1985. Serotonergic regulation of prolactin and growth hormone secretion in man. *Acta Endocrinol (Copenh)* 110: 152-157.
5. Quattrone A, Tedeschi A, Aguglia U, et al. 1983. Prolactin secretion in man: a useful tool to evaluate the activity of drugs on central 5-hydroxytryptaminergic neurones: studies with fenfluramine. *Br J Clin Pharmacol* 16: 471-475.
6. Haddad PM, Wieck A. 2004. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. Mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 64: 2291-2314.
7. Wudarsky M, Nicolson R, Hamburger SD, Speechler L, Gochman P, Bedwell J, et al. 1999. Elevated prolactin in pediatric patients on typical and atypical antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 9: 239-245.
8. Dunbar F, Kusumakar V, Daneman D, Schulz M. 2004. Growth and sexual maturation during long-term treatment with risperidone. *Am J Psychiatry* 161: 918-920.
9. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. 2003. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinology* 28:55-68.
10. Correl CU, Leucht S, Kane JM. 2004. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 161: 414-425.
11. Kaneda Y, Kawamura I, Fujii A, Ohmori T. 2004. Impact of a switch from typical to atypical antipsychotics drugs on quality of life and gonadal hormones in male patients with schizophrenia. *Neuro Endocrinol Lett* 25: 135-140.
12. Smith TP, Suliman AM, Fahie-Wilson MN, McKenna TJ. 2002. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing

## Artículo de Revisión

- big prolactine (macroprolactin) by comercial inmuno assays J Clin Endocrinol Metab 87: 5410-5415.
13. Correl CU, Carlson HE. 2006. Endocrine and metabolic adverse effects of Psychotropic medications in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 45: 771-791.
  14. Meany AM, O'Keane V. 2007. Bone mineral density changes over a year in young females with schizophrenia: relationship to medication and endocrine variables Schizophr Res 93: 136-143.
  15. Szarfman A, Tonning JM, Levine JG, Doraiswamy PM. 2005. Risperidone and pituitary tumors: a pharmacovigilance study Bipolar Disorders 7: 116-117.
  16. Bitter I, Hasson BR, Dossenbach MR. 2005. Antipsychotic treatment and sexual functioning in first time neuroleptic-treated schizophrenic patients. Int Clin Psychopharmacol 20: 19-21.
  17. Jayaram MB, Hosalli P. 2005. Risperidone *versus* olanzapine for schizophrenia. Cochrane Data-base Syst Rev 2: CD005237
  18. Fitzgerald PB, Scaffidi A, Morris MJ, de Castella AR, Kulkarni J. 2003. The relationship of changes in leptin, neuropeptide Y and reproductive hormones to antipsychotic induced weight gain. Hum Psychopharmacol; 18: 551-557.
  19. Bauer J, Isojärvi JIT, Herzog AG, et al. 2002. Reproductive dysfunction in women with epilepsy: recommendations for evaluation and management. J Neurol Neurosurg Psychiatry 73: 121-125.
  20. Isojarvi JIT. 1990. Serum steroid hormones and pituitary function in female epileptic patients during carbamazepine therapy. Epilepsia 31: 438-445.
  21. Isojarvi JIT, Pakarinen AJ, Ylipalosaari PJ, et al. 1990. Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsivant medication. Arch Neurol 47: 670-676.
  22. Campusano CM, Brusco FG, Campino JC, et al. 2006. Comparación de distintos métodos para evaluar la función androgénica en el adulto mayor. Rev Méd Chile 134: 1123-1128.
  23. Murialdo G, Galimberti CA, Gianelli MV, et al. 1998. Effects of valproate, Phenobarbital and carbamazepine on sex steroid setup in women with epilepsy. Clin Neuropharmacol 21: 52-56.
  24. Joffe H. 2006. Valproate is associated with new onset oligoamenorrhea with hyperandrogenism in women with bipolar disorder. Biol Psychiatry 59: 1078-1086.
  25. Baptista T, Teneud L, Contreras Q, et al. 2000. Endocrine effects of lithium carbonate in healthy premenopausal women: relationship with body weight regulation. Prog Neuropsychopharmacol