

Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Trabajo de Fin de Grado

**HIPERPROLACTINEMIA
Y SÍNTOMAS
RELACIONADOS
INDUCIDOS POR
FÁRMACOS**

ANÁLISIS DE DATOS DEL SISTEMA ESPAÑOL DE
FARMACOVIGILANCIA



Ruxandra Dinu Pistolea

Tutora: María Sainz Gil

Curso 2021-2022

RESUMEN:

Introducción: La hiperprolactinemia es la alteración hormonal hipofisaria más frecuente. Puede ser fisiológica o patológica, siendo los fármacos los más responsables de la patológica. Se conocen múltiples principios activos causantes de hiperprolactinemia. La farmacovigilancia permite identificar nuevos riesgos asociados a fármacos tras su comercialización. En España esta tarea recae sobre el Sistema Español de Farmacovigilancia Humana (SEFV-H).

Objetivos: Identificar los fármacos asociados a hiperprolactinemia y síntomas relacionados que se notifican con más frecuencia al SEFV-H.

Material y métodos: Estudio observacional descriptivo retrospectivo de los casos de hiperprolactinemia y síntomas o datos analíticos relacionados, notificados al SEFV-H y recogidos en la base de datos FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones adversas), en el periodo entre el 01/01/2016 y el 31/12/2020.

Resultados: La hiperprolactinemia y síntomas asociados suponen 3,34 notificaciones por cada 1000 casos de las RAM notificadas al SEFV-H. Los pacientes son mayoritariamente adultos (55,5%) y no hay diferencia por sexos. La mayoría de casos no son graves (66,2%) y proceden del ámbito extrahospitalario (61,9%), sin embargo, conllevan la retirada de la medicación (55,1%). De los trastornos estudiados, la ginecomastia y la galactorrea son los que se notifican con más frecuencia. La espironolactona es el fármaco más notificado, seguido por levosulpirida, dutasterida y tamsulosina. Predominan fármacos que actúan sobre el sistema nervioso, genitourinario y las hormonas sexuales. El grupo farmacológico más común son los antipsicóticos, seguidos de tratamiento para HBP. Se identifican 3 posibles señales para tamsulosina, tenofovir y diazepam.

Conclusiones: La hiperprolactinemia y trastornos relacionados representan un porcentaje muy pequeño de los casos notificados al SEFV-H, siendo la ginecomastia y la galactorrea los que se notifican con más frecuencia. Los fármacos que más se asocian a este tipo de problemas son los antipsicóticos, como era de esperar por su mecanismo de acción. Los fármacos para la HBP también figuran entre los más notificados. Por principios activos, la espironolactona es el fármaco con más casos notificados. Aunque se trate de una reacción adversa en general no grave, suele conllevar la retirada del fármaco implicado. Se deben estudiar en profundidad la posible asociación entre tamsulosina, tenofovir y diazepam y estos síntomas.

Palabras clave: hiperprolactinemia, prolactina, ginecomastia, galactorrea, farmacovigilancia, reacción adversa medicamentosa.

ABSTRACT:

Introduction: Hyperprolactinemia is the most common cause of pituitary hormone alterations. It can be physiological or pathological, being the drugs the most responsible for the pathological. Multiple drugs are known to cause hyperprolactinemia. Pharmacovigilance allows us to identify new risks associated with drugs after being marketed. In Spain, this task is carried out by the Spanish Human Pharmacovigilance System (SEFV-H).

Objectives: Identify the drugs associated with hyperprolactinemia and related symptoms that are most frequently reported to SEFV-H.

Methods: Retrospective descriptive observational study of cases of hyperprolactinemia and related symptoms or analytical data, notified to the SEFV-H and collected by the FEDRA database (Spanish Pharmacovigilance, Adverse Reaction Data), in the period between 01/01/2016 and on 12/31/2020.

Results: Hyperprolactinemia and associated symptoms account for 3.34 notifications per 1,000 cases of ADRs reported to the SEFV-H. The patients are mostly adults (55.5%) and there is no difference by sex. Most cases are not serious (66.2%) and come from the outpatient setting (61.9%), however, they involve the withdrawal of medication (55.1%). Of the disorders studied, gynecomastia and galactorrhea are the most reported. Spironolactone is the most reported drug, followed by levosulpiride, dutasteride, and tamsulosin. Drugs that act on the nervous system, genitourinary system and sexual hormones predominate. The most common pharmacological group is antipsychotics, followed by treatment for BPH. 3 possible signals are identified for tamsulosin, tenofovir and diazepam.

Conclusions: Hyperprolactinemia and related disorders account for a very small percentage of the cases reported to SEFV-H, with gynecomastia and galactorrhea being the most frequently reported. The drugs most associated with this type of problem are antipsychotics, as expected due to their mechanism of action. Drugs for BPH are also among the most reported. By active ingredients, spironolactone is the drug with the most reported cases. Although it is an adverse reaction that is generally not serious, it usually leads to the withdrawal of the drug involved. The possible association between tamsulosin, tenofovir and diazepam and these symptoms should be studied.

Keywords: hyperprolactinemia, prolactin, gynecomastia, galactorrhea, pharmacovigilance, adverse drug reaction.

ÍNDICE

1.	Introducción.....	2
2.	Objetivos.....	3
3.	Material y métodos.....	4
4.	Resultados.....	5
4.1	Descripción general de los casos notificados.....	5
4.2	Descripción de fármacos implicados.....	8
5.	Discusión.....	11
6.	Conclusiones.....	16
7.	Bibliografía.....	17
8.	Anexos.....	19

1. INTRODUCCIÓN:

La prolactina es una hormona secretada principalmente por las células lactotropas de la adenohipófisis siguiendo un ritmo circadiano. La regulación de su secreción es fundamentalmente inhibitoria por parte de la dopamina, aunque también estimuladora por la TRH (hormona liberadora de tirotropina), succión del pezón y estrés entre otros. Su función principal es la lactancia y el correcto desarrollo de la mama. (1) Los niveles de prolactina se consideran normales con cifras inferiores a 25 ng/mL en mujeres e inferiores a 20 ng/mL en varones. Se clasifica en hiperprolactinemia leve (20/25-50ng/mL), moderada (51-100ng/mL) y grave (>100ng/mL). (2) La hiperprolactinemia es la alteración hormonal hipofisaria que más se observa en la práctica clínica, produciendo sintomatología diferente en mujeres y varones. (2)(3). Al aumentar los niveles de prolactina, se inhibe la liberación de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH), por lo que, en mujeres, puede dar lugar a oligomenorrea, amenorrea, infertilidad, disminución de masa ósea y galactorrea, mientras que, en varones, las alteraciones más frecuentes son hipogonadismo hipogonadotrópico con disminución de libido, impotencia, infertilidad, oligospermia y ginecomastia, siendo poco frecuente la galactorrea. (4)

Las causas fisiológicas más frecuentes de hiperprolactinemia son el embarazo y la lactancia, mientras que las patológicas pueden ser de origen tumoral, como el prolactinoma, y de origen no tumoral, siendo la más frecuente la hiperprolactinemia inducida por fármacos. (3)(5) La hiperprolactinemia inducida por fármacos o en inglés *drug induced hyperprolactinemia (DIH)* habitualmente se asocia con niveles de prolactina en sangre entre 25 y 100 ng/mL. (6). Esta relación entre fármacos e hiperprolactinemia está estudiada sobre todo en el grupo de antipsicóticos, muchos de los cuales actúan produciendo un bloqueo de los receptores D2 de la dopamina, lo que conlleva la pérdida de la acción inhibitoria dopaminérgica sobre las células lactotropas y finalmente a un aumento de la prolactina en sangre y las alteraciones que esto provoca. (7) Otros fármacos conocidos que pueden producir hiperprolactinemia son los antidepresivos, antihipertensivos, opiáceos, esteroides sexuales, antieméticos...(2)

La farmacovigilancia es una actividad clave para identificar riesgos asociados al uso de medicamentos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define farmacovigilancia como “la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos”.(8)

En el ámbito nacional, las tareas de farmacovigilancia recaen sobre el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H). Entre otras cosas, recoge las sospechas de reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas tanto por pacientes como por profesionales sanitarios, siendo una obligación para este último, a través de la dirección <https://www.notificaram.es/>. El SEFV-H reúne las notificaciones de sospecha de

RAM y las registra en la base de datos de Farmacovigilancia Española de Reacciones Adversas (FEDRA). (9)(10). Esto permitirá un estudio de la base de datos de RAM y así, el hallazgo de RAM no identificadas anteriormente para un fármaco en concreto, llamadas señales.

La hiperprolactinemia puede ser muy sintomática, afectando la calidad de vida del paciente, siendo los fármacos su principal causa patológica no tumoral. Sus síntomas son de importancia clínica, algunos debido a sus consecuencias como la osteoporosis, que puede llevar a fracturas, o la infertilidad, que dificulta la gestación, y otros, por afectar negativamente la calidad de vida del paciente, y llevar así a un incumplimiento terapéutico. Esto hace que el conocimiento de los grupos farmacológicos asociados al exceso de prolactina y sus implicaciones sean fundamentales para poder anticiparnos a las RAM, avisar al paciente y detectar más precozmente la hiperprolactinemia si se produjese, retirando o cambiando el fármaco por otro si fuera necesario.

2. OBJETIVOS:

Objetivo principal: Identificar los fármacos asociados a hiperprolactinemia y síntomas relacionados que se notifican con más frecuencia al SEFV-H.

Objetivos secundarios:

- Describir las características de los casos de hiperprolactinemia y síntomas relacionados.
- Conocer las reacciones adversas más notificadas, en relación al tema estudiado.
- Conocer las características demográficas de los pacientes afectados.
- Conocer la gravedad y desenlace de los casos notificados.
- Conocer la procedencia de los casos notificados.
- Conocer los periodos de latencia hasta la aparición de hiperprolactinemia en los casos notificados.
- Identificar, si fuera posible, nuevas señales (asociaciones fármaco-hiperprolactinemia desconocidas previamente) relacionadas con la hiperprolactinemia y síntomas asociados.

3. MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño del estudio:

Estudio observacional descriptivo retrospectivo de los casos de hiperprolactinemia y síntomas o datos analíticos relacionados notificados al SEFV-H.

Fuentes de datos:

Los datos que se usarán han sido obtenidos en la Base de datos FEDRA que recoge las notificaciones de profesionales sanitarios, pacientes e industria farmacéutica, enviadas al SEFV-H sobre sospechas de RAM. La base de datos FEDRA utiliza el diccionario MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) para la codificación de las sospechas de RAM. Este diccionario pretende proveer a la comunidad médica de una terminología única sobre conceptos médicos y relacionados con la salud (desde signos y síntomas, hasta enfermedades, diagnósticos y procedimientos quirúrgicos) permitiendo así mejorar la comunicación global en el desarrollo de los productos médicos. (11,12)

Criterios de selección de los casos:

La muestra a estudio serán todos los casos de hiperprolactinemia y síntomas o resultados analíticos relacionados notificados y dados de alta en FEDRA desde el 1 de enero 2016 hasta el 31 de diciembre 2020, sin ninguna restricción por edad, sexo o patologías concomitantes. Se incluirán solamente las notificaciones enviadas de forma espontánea, ya sea por profesionales sanitarios, ciudadanos o laboratorios farmacéuticos, por lo que serán excluidos todos los casos procedentes de estudios. Se incluirán las notificaciones no anuladas y consideradas válidas.

Para ello, se utilizarán los siguientes filtros de búsqueda: Tipo de notificación: espontánea; Fecha de alta: de 01/01/2016 a 31/12/2020; Anulación: no anulada; Válida: Caso válido. Los términos utilizados para la reacción adversa serán los siguientes términos preferentes (PT) del diccionario MedDRA: "Aumento de tamaño de la mama", "Galactorrea", "Ginecomastia", "Hiperprolactinemia", "Macroprolactinemia", "Prolactina en sangre", "Prolactina en sangre anormal", "Prolactina en sangre elevada" y "Síndrome amenorrea galactorrea".

Definición de las variables de estudio:

Las variables a estudiar serán: origen de la notificación (intra o extrahospitalario), profesión del notificador, edad y sexo de los pacientes afectados, gravedad del caso, desenlace, reacciones adversas notificadas, periodo de latencia desde el inicio del fármaco hasta la aparición de la hiperprolactinemia o los síntomas relacionados, fármacos y grupos de fármacos sospechosos. Cuando sea posible se analizará la información relativa a los antecedentes clínicos de los pacientes.

Análisis de datos:

Se llevará a cabo un estudio descriptivo retrospectivo de los casos encontrados mediante el cálculo de estadísticos descriptivos para las variantes de interés. Los datos serán tratados con la herramienta Excel, y se llevará a cabo el análisis descriptivo de las variables de interés anteriormente comentadas.

Con el fin de conocer los grupos terapéuticos y farmacológicos más frecuentes, los principios activos se han agrupado utilizando el código ATC (*Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*), según su grupo anatómico principal, subgrupo terapéutico, subgrupo farmacológico y subgrupo químico.(13)

Para la identificación de posibles señales, se ha comprobado si la RAM está descrita en la ficha técnica (apartado 4.8. Reacciones adversas) de aquellos fármacos con 5 o más casos notificados.(14)

4. RESULTADOS:

4.1. Descripción general de los casos notificados:

Desde el 1 de enero de 2016 hasta el 31 de diciembre de 2020, el SEFV-H recogió 373 casos notificados de forma espontánea de hiperprolactinemia y síntomas relacionados sospechosos de haber sido causados por fármacos. El número total de casos notificados al SEFV-H y recogidos en FEDRA incluyendo todos los fármacos y principios activos en el mismo periodo de tiempo es de 108.660 casos. Por tanto, 3,34 notificaciones por cada 1000 fueron casos de hiperprolactinemia y síntomas relacionados). Las características generales de los casos se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características generales de los casos de hiperprolactinemia o síntomas relacionados notificados al SEFV-H (2016-2020):

Características de los casos	Número de casos n=373 (%)
Gravedad- nº (%)	
No grave	247 (66,2)
Grave	166 (33,8)
- Enfermedad o síndrome importante	113 (30,3)
- Discapacidad significativa	5 (1,3)
- Precisa ingreso hospitalario	4 (1,1)
- Prolonga hospitalización	2 (0,5)
- Pone en peligro la vida del paciente	1 (0,3)
- Mortal	1 (0,3)
Desenlace - nº (%)	
Recuperado	86 (23,1)
No recuperado	71 (19,0)
En recuperación	70 (18,8)
Recuperado con secuelas	4 (1,1)
Mortal	1 (0,3)
Desconocido	141 (37,8)
Sexo- nº (%)	
Masculino	198 (53,1)
Femenino	169 (45,3)
Desconocido	6 (1,6)
Edad – mediana (rango)	
	44 (92,67)
Grupo de edad - nº (%)	
Mayor de 65 años	109 (29,2)
Adulto	207 (55,5)
Adolescente	20 (5,4)
Niño	12 (3,2)
Recién nacidos y lactantes	0 (0,0)
Desconocido	25 (6,7)
Tipo de centro- nº (%)	
Extrahospitalario	231 (61,9)
Intrahospitalario	41 (11,0)
Desconocido	101 (27,1)
Profesión- nº (%)	
Médico	277 (74,3)
Usuario	49 (13,1)
Farmacéutico	39 (10,5)
Profesional sanitario no especificado	8 (2,1)

La mayoría de los casos fueron considerados no graves (66,2%) y la mayor parte se recuperaron (23,1%). (el desenlace es desconocido en el 37,8% de los casos), notificándose un único caso mortal, representando un 0,3% de los casos. El caso mortal era un varón de 62 años con múltiples patologías (trastorno psicótico, diabetes mellitus 2, alcoholismo, esquizofrenia, manía, EPOC, hipotiroidismo y depresión mayor) y tratamientos farmacológicos (ácido valproico, clonazepam, fluticasona, haloperidol, levotiroxina, loratadina, metformina, quetiapina, salmeterol y tiotropio). Además de la hiperprolactinemia, entre las RAM figuran fibrilación ventricular, insuficiencia cardiaca, sobredosificación por prescripción, uso de un medicamento fuera de indicación y coma. Por ello, se consideró que la muerte no fue debida a la hiperprolactinemia, sino a la sobredosificación, insuficiencia cardiaca y coma.

El 53,1% de los pacientes eran hombres, desconociéndose el sexo en 6 pacientes. Las edades fueron desde los 4 meses hasta los 93 años, con una mediana de 44 años. Por grupos de edad, la mayor parte de los pacientes eran adultos o mayores de 65 años, sin notificarse casos en recién nacidos y lactantes. No se reportó la edad exacta de 38 pacientes, y un 6,7% no estaba clasificado en ningún grupo de edad. La mayoría de las notificaciones procedían del ámbito extrahospitalario (61,9%), siendo el 74% de los casos notificados por médicos.

Reacciones adversas notificadas

De los términos incluidos en la búsqueda, el que se notificó con más frecuencia fue la ginecomastia (52,5%), seguido de la galactorrea (26,7%). (Tabla 2)

Tabla 2. Frecuencia de las reacciones adversas medicamentosas notificadas:

Reacción adversa medicamentosa	Nº notificaciones n (%) *
Ginecomastia	293 (52,5)
Galactorrea	149 (26,7)
Hiperprolactinemia	67 (12,0)
Prolactina en sangre elevada	23 (4,1)
Aumento de tamaño de la mama	23 (4,1)
Síndrome amenorrea-galactorrea	2 (0,4)
Prolactina en sangre anormal	1 (0,2)

* Cada notificación puede incluir varias reacciones adversas.

4.2. Descripción de fármacos implicados:

Los 373 casos incluían 508 fármacos sospechosos de causar la RAM, de los cuales 12 se consideraron sospechosos por interacción. Los 508 fármacos sospechosos se corresponden con **138 principios activos distintos**. Cada paciente tomaba una mediana de 1 principio activo, siendo el mínimo 1 y el máximo 10 (caso mortal).

Grupos de fármacos:

Según el grupo anatómico principal al que pertenece el fármaco y subgrupo terapéutico vemos que los fármacos más notificados actúan sobre el sistema nervioso (40%) y sistema genitourinario y hormonas sexuales (23%). (Figura 1).

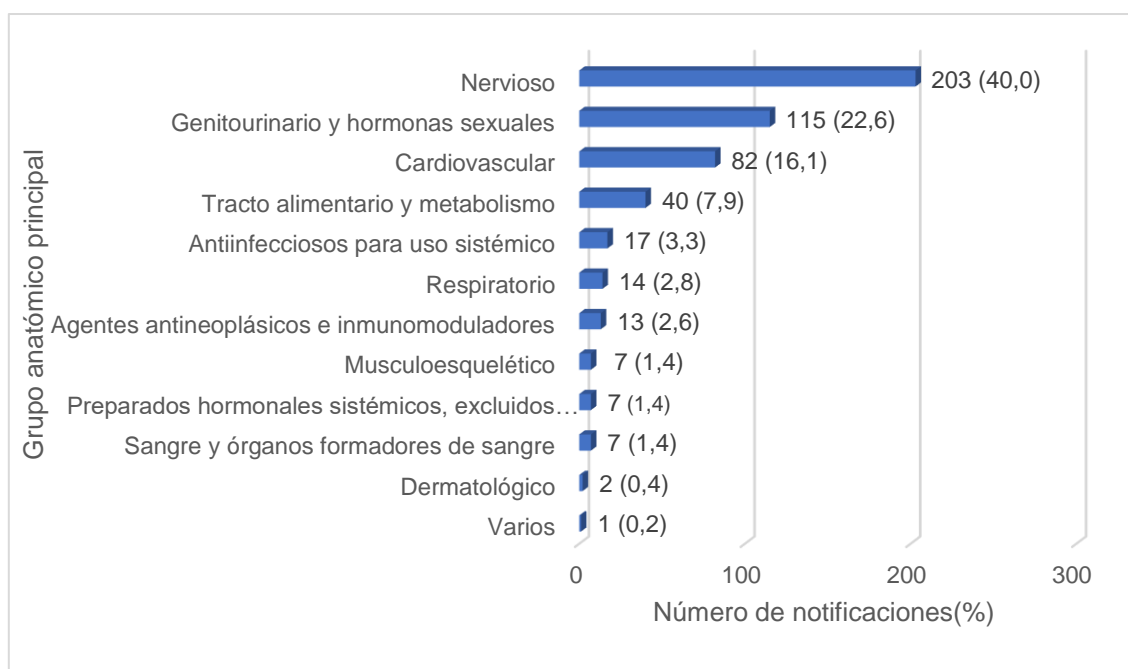


Figura 1. Grupos anatómicos principales de los fármacos notificados.

Los principios activos implicados en más del 5% de los casos se muestran en la Tabla 3. Se indica, además, si la hiperprolactinemia o signos y síntomas relacionados están descritos en la ficha técnica del fármaco.

Tabla 3. Grupos farmacológicos y principios activos notificados con más frecuencia y aparición en ficha técnica:

Grupo farmacológico	Frecuencia * n (%)	Ficha técnica
Antipsicóticos	145 (28,5)	
Levosulpirida	44 (8,7)	Sí
Sulpirida	32 (6,3)	Sí
Paliperidona	25 (4,9)	Sí
Risperidona	25 (4,9)	Sí
Quetiapina	7 (1,4)	Sí
Otros	12 (2,4)	-
Fármacos para la hiperplasia prostática benigna	89 (17,5)	
Tamsulosina	39 (7,7)	No
Dutasterida	39 (7,7)	Sí
Finasterida	6 (1,2)	Sí
Otros	5 (1,0)	-
Ahorradores de potasio	49 (9,6)	
Espironolactona	47 (9,3)	Sí
Otros	2 (0,4)	-
Antidepresivos	31 (6,1)	
Sertralina	6 (1,2)	Sí
Otros	25 (4,9)	-
Agentes contra la úlcera péptica y reflujo gastroesofágico	22 (4,3)	
Omeprazol	12 (2,4)	Sí
Otros	10 (2,0)	-
Anticonceptivos hormonales para uso sistémico	22 (4,3)	
Etinilestradiol	7 (1,4)	Sí
Otros	15 (3,0)	-
Antivirales de acción directa	15 (3,0)	
Tenofovir	5 (1,2)	No
Otros	10 (2,0)	-
Modificadores de los lípidos	13 (2,6)	
Atorvastatina	6 (1,2)	Sí
Otros	7 (1,4)	-
Ansiolíticos	7 (1,4)	
Diazepam	5 (1,0)	No
Otros	2 (0,4)	-
Antagonistas de hormonas y agentes relacionados	6 (1,2)	
Bicalutamida	5 (1,0)	Sí
Otros	1 (0,2)	-

* Cada notificación puede incluir varios fármacos.

Los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados en las RAM son los antipsicóticos, los fármacos para la hiperplasia benigna de próstata (HBP) y los ahorradores de potasio, entre otros. Los principios activos más notificados individualmente son espironolactona, levosulpirida, dutasterida, tamsulosina y sulpirida. Tamsulosina, tenofovir y diazepam no tienen descritos en su ficha técnica estas RAM.

Motivo de indicación de los fármacos sospechosos:

Se recogió el motivo del tratamiento en 384 fármacos de los 508 notificados. Para la mayoría de los principios activos la indicación es desconocida. Los motivos de tratamiento más frecuentes fueron dispepsia y reflujo, HBP, vértigo, depresión, hipertensión y esquizofrenia, con más de 10 notificaciones cada una. (Tabla 4).

Tabla 4. *Motivos para el tratamiento recogidos con más frecuencia:*

Indicación:	Número de notificaciones *
	n (%)
Dispepsia y reflujo	33 (8,6)
Hiperplasia benigna de próstata	26 (6,8)
Vértigo	18 (4,7)
Depresión	14 (3,6)
Hipertensión	12 (3,1)
Esquizofrenia	11 (2,9)
Otros**	176 (45,8)
Indicación desconocida	94 (24,5)

**Cada notificación puede incluir varias indicaciones de tratamiento; **Otras indicaciones recogidas en dos o más de notificaciones: anticoncepción, insuficiencia cardíaca, dolor abdominal, ansiedad, alopecia, profilaxis, neoplasia de próstata, cirrosis hepática, síndrome de Asperger, infección por VIH, hiperuricemia, EPOC, trastorno de la personalidad, hernia de hiato, ascitis, trastorno psicótico, cardiopatía isquémica, mareo, insomnio, edema de extremidades inferiores, vómitos, fibrilación auricular, TDAH, esclerosis múltiple remitente-recurrente, dislipidemia, psicosis, rinitis alérgica, asma, hipopotasemia, infarto agudo de miocardio e hipotiroidismo.*

Periodo de latencia:

La latencia desde la primera dosis de fármaco fue registrada en 313 de las notificaciones, con un rango desde 1 día hasta 7400 días de latencia. La mediana fue 72 días y la moda 1 día. Para unificar los datos, se ha considerado que un mes equivale a 30 días y un año a 365 días. 239 casos tuvieron un periodo de latencia de hasta 1 año. En la figura 2 se pueden ver representados los meses de latencia para las 313 notificaciones.

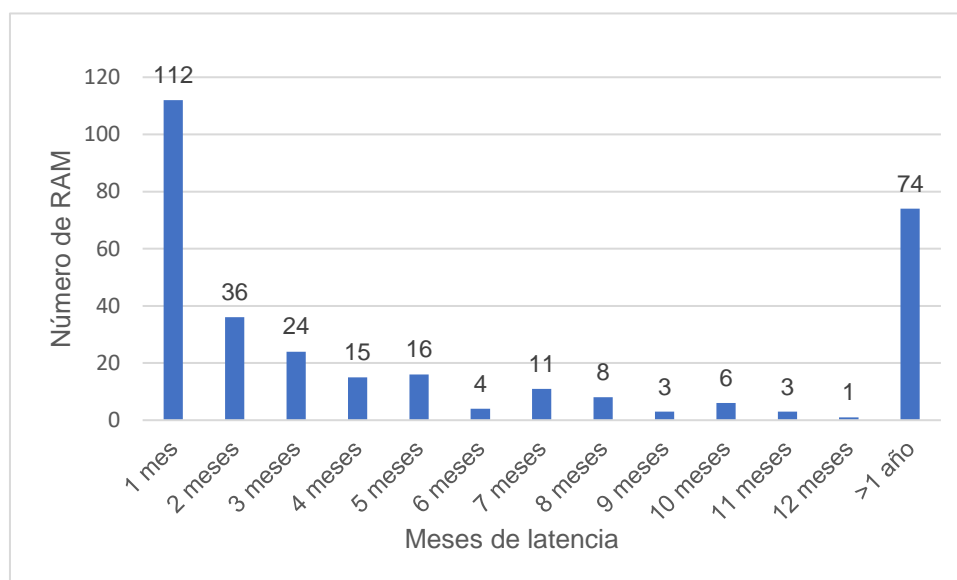


Figura 2. Meses de latencia de las RAM.

Medidas tomadas:

En el 55,1% (280) de los casos, los fármacos sospechosos dejaron de ser utilizados, en un 15,4% (78) no se realizó modificación de la dosis, en un 4,3% (22) se redujo la dosis y en un 0,4% (2) se aumentó la dosis. Un 22,4% (114) no se conocen las medidas tomadas, y en un 2,4% (12) no se pueden aplicar medidas.

5. DISCUSIÓN:

Se han recogido 373 casos notificados desde el 1 de enero de 2016 hasta el 31 de diciembre de 2020. Esto supone un 0,003% del total de casos notificados al SEFV-H en ese periodo. La mayor parte de los casos fueron notificados desde el ámbito extrahospitalario (61,9%), siendo la mayoría notificados por médicos. Esto puede ser debido a que la mayoría de los casos no fueron considerados graves (66,2%) y por tanto no necesitaron hospitalización.

La diferencia por sexos fue poco significativa 1,17:1 de varones frente a mujeres. El ligero predominio de los varones puede deberse a la gran cantidad de notificaciones por RAM de fármacos para la HBP. El grupo de edad dominante es el adulto, seguido del mayor de 65 años, con una mediana de 44 años. Solamente se notificaron 12 casos de niños (3,2%), sin notificarse casos de lactantes o recién nacidos.

Si analizamos la gravedad de las RAM, observamos que la mayoría de los casos no son graves (66,2%) y a pesar de no ser graves, en la mayoría se decide la retirada del fármaco (55,1%). Esto podría deberse a que, a pesar de que la hiperprolactinemia no es grave, sí que puede

afectar en gran medida la calidad de vida de los pacientes debido a los síntomas que produce, por lo que la retirada del fármaco sospechoso debería ser la primera medida a tomar ante una hiperprolactinemia, antes de pensar en más diagnósticos. Analizando los motivos para el tratamiento recogidos con más frecuencia, vemos que se tratan de patologías inicialmente no graves, por lo que se podría eliminar o sustituir el fármaco con más facilidad que si se tratase de patologías más graves.

El único caso mortal era un varón de 62 años en el cual se sospecha sobredosificación y uso de medicamento fuera de indicación, por lo que no se considera que la hiperprolactinemia haya sido la causa directa de la muerte.

De las reacciones buscadas, la más notificada con diferencia fue la ginecomastia y/o aumento del tamaño de la mama, seguida de galactorrea. En menos casos se notificó hiperprolactinemia o prolactina en sangre elevada. El síndrome de amenorrea galactorrea fue anecdótico. En este estudio no se buscó el término amenorrea debido a que es un trastorno multicausal no exclusivamente causado por hiperprolactinemia que habría excedido el objetivo de este trabajo, pero sería muy interesante buscar estos casos y realizar un estudio enfocado exclusivamente en este trastorno. La prolactina es una hormona que no se suele pedir en los análisis rutinarios, por lo que normalmente se detecta su alteración solamente si se está buscando. Por ello, se ha decidido buscar en nuestro estudio el aumento de la prolactina y los síntomas asociados. Aunque la ginecomastia puede estar causada por otros motivos, la causa más común de galactorrea es la hiperprolactinemia, por ello, los síntomas relacionados no son patognomónicos. Así, no se puede asegurar que estos síntomas se deban únicamente a un aumento de prolactina, pero sí son un marcador importante que nos indicaría que debemos estudiar la prolactina en sangre. (15) (16)

El grupo de fármacos más frecuentemente notificado fueron los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso, y dentro del mismo, los psicodélicos. El subgrupo farmacológico más notificado fueron los antipsicóticos, seguidos de fármacos para la HBP, ahorradores de potasio y antidepresivos. Sin embargo, sulpirida y levosulpirida, clasificados como antipsicóticos, se usan mucho en trastornos digestivos como dispepsia y reflujo, que ha sido el motivo de tratamiento recogido con más frecuencia. La segunda indicación más frecuente fue para la HBP. Así, podemos concluir que la frecuencia de indicación del principio activo y el número de notificaciones se correlacionan en cierta medida.

El principio activo con más notificaciones es la **espirolactona**, un diurético ahorrador de potasio antagonista de la aldosterona. La RAM más notificada es ginecomastia, descrita en su ficha técnica se describe para hasta el 13% de los pacientes, relacionada con dosis y duración del tratamiento. (14) La espirolactona también se une al receptor de andrógenos y en menor medida a receptores de estrógenos y progesterona, por ello, posee un efecto antiandrogénico.

(17) (18) La ginecomastia es un proceso dependiente de estrógenos y de la alteración del cociente andrógenos/estrógenos activos. Al bloquear el receptor androgénico, el cociente desciende produciendo ginecomastia. (19) A pesar de que ginecomastia se describe en ficha técnica, la hiperprolactinemia no aparece, sin embargo, en una revisión sistemática sobre los efectos de antiandrógenos en los niveles de prolactina de mujeres transgénero, se vio aumentaron hasta en el 45% con espironolactona. (20) De hecho, en la ficha técnica aparece descrita la hipoprolactinemia en ratas tras la administración de dosis altas, lo que no es concordante con los hallazgos en humanos.

Los siguientes fármacos más notificados fueron levosulpirida, dutasterida, tamsulosina, sulpirida, paliperidona, risperidona y omeprazol. Todos ellos tenían descrito claramente en su ficha técnica la posibilidad de hiperprolactinemia durante el tratamiento excepto dutasterida, tamsulosina y omeprazol. La tamsulosina se describirá como señal identificada.

Se describe en la ficha técnica de dutasterida y omeprazol la producción de ginecomastia y galactorrea, ambos síntomas compatibles con hiperprolactinemia, la cual no está descrita. Se considera que se deberían realizar más estudios para cada principio activo y determinar la prolactinemia si aparecen los síntomas típicos de su aumento, ya que sería interesante saber si esos síntomas están producidos por la hiperprolactinemia o por algún otro motivo.

El periodo de latencia desde la primera dosis de fármaco es muy variable, con una mediana de 72 días y moda de 1. El periodo de latencia es relativamente corto, aunque puede llegar a ser más de un año. Esto se debe probablemente a la diferencia de síntomas entre ambos sexos y la diferente gravedad de los síntomas.

Señales identificadas:

Se han identificado 3 fármacos para los cuales no es conocida la hiperprolactinemia o síntomas relacionados: tamsulosina, tenofovir y diazepam.

La **tamsulosina** es un antagonista de receptores alfa-1-adrenérgicos, altamente selectivo del tejido prostático, usado en la HBP. (21) Otros principios activos pertenecientes a su grupo son alfuzosina, terazosina y silodosina. En la ficha técnica de la tamsulosina y los fármacos de su grupo, no está descrita la ginecomastia. En este estudio se han identificado 39 casos de ginecomastia producida por medicamentos que contenían tamsulosina; en 37 casos, la tamsulosina se encontraba en combinación con la dutasterida, y, en las otras dos notificaciones, el paciente tomaba finasterida y en otro caso alopurinol y bicalutamida. Tanto la dutasterida, como la finasterida, alopurinol y bicalutamida tienen descrito en su ficha técnica la posibilidad de aparición de ginecomastia y/o hiperprolactinemia, por lo que esta RAM podría

ser debido solo a sus efectos, sin embargo, no se puede descartar con seguridad, la participación de la tamsulosina.

Según ficha técnica, se ha visto “un aumento en la incidencia de cambios proliferativos de las glándulas mamarias de ratas y ratones hembra” con el uso de tamsulosina a dosis altas, posiblemente debidos a la hiperprolactinemia, pero sin considerarse relevantes en humanos. (22) En un estudio de cohortes con 12.484 y 14.772 pacientes tratados con tamsulosina y finasterida respectivamente, se vieron 39 casos de ginecomastia en los que tomaban finasterida, pero no se describió ninguno en los tratados con tamsulosina.(23) Por otro lado, se realizó un estudio similar a este con la Red Nacional de Farmacovigilancia en Italia, con 8 casos con la tamsulosina como único fármaco sospechoso de provocar ginecomastia. Se comprobó en VigiBase, y se vio que había 84 notificaciones de ginecomastia con la tamsulosina como fármaco sospechoso de producirla. (24)

En cuanto al **tenofovir**, es un antiviral de acción directa que se utiliza para el tratamiento de la infección VIH1 (virus de la inmunodeficiencia humana 1) y VHB (virus hepatitis B). Ha sido notificado como sospechoso en 5 ocasiones, solo o en combinación con otros principios activos: 2 casos combinado con efavirenz y emtricitabina; 2 casos con cobicistat, elvitegravir, emtricitabina y un caso únicamente tomaba tenofovir. Todos ellos son antivirales de uso sistémico de acción directa para tratamiento de la infección por VIH1. Se suelen usar en combinación debido a su diferente mecanismo de acción, siendo tenofovir un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótidos.

Encontramos 15 notificaciones de ginecomastia para estos antivirales. Únicamente aparece descrita en ficha técnica la ginecomastia para efavirenz, y en las combinaciones con otros, se atribuye también al efavirenz, siendo la ginecomastia producida por este ampliamente descrita en la literatura. (25) Aunque se piensa que en hombres con terapia antirretroviral la ginecomastia se debe al aumento de tejido graso (pseudoginecomastia), la existencia de hipogonadismo o efectos parecidos a los estrógenos de efavirenz podrían justificar una verdadera ginecomastia. (26) En un estudio sobre las RAM de la terapia antiviral (estavudina, efavirenz, zidovudina, tenofovir y nevirapina) en África del Sur, se ha visto que el 8,8% de los pacientes presentaban ginecomastia. (27)

En contraposición, una revisión sobre la hiperprolactinemia inducida por fármacos afirma que la hiperprolactinemia vista en pacientes con VIH probablemente sea causada por infecciones concurrentes u otros medicamentos antes que por el uso de inhibidores de la proteasa.(28) Al estudiarse únicamente el grupo de inhibidores de la proteasa, no podemos saber si estos hallazgos se pueden aplicar también a los fármacos con otros mecanismos de acción.

Al ser la mayoría de los antivirales usados una combinación de varios principios activos, la realización de estudios que puedan demostrar qué principio activo produce la ginecomastia es compleja. Aunque se ha estudiado más ampliamente la relación de efavirenz con ginecomastia, en otros estudios este principio activo no estaba incluido y aún así había múltiples casos de ginecomastia.

Por último, el **diazepam** es una benzodiazepina (BZD) perteneciente al subgrupo farmacológico de los ansiolíticos que se utiliza como tratamiento de ansiedad, privación alcohólica, dolor musculoesquelético y como terapia anticonvulsiva. Se ha notificado como sospechoso en 5 ocasiones (4 galactorrea y 1 ginecomastia). En ficha técnica no se ha descrito ninguna de las RAM anteriormente comentadas, ni tampoco la hiperprolactinemia. Otros fármacos ansiolíticos pertenecientes al grupo de BZD notificados son alprazolam (1 notificación de hiperprolactinemia) y lorazepam (1 notificación de ginecomastia). La ficha técnica del alprazolam especifica que hay riesgo de hiperprolactinemia, siendo identificado tras la comercialización del fármaco. Hay poca literatura al respecto, un artículo describe un caso de hiperprolactinemia que concluye que el alprazolam es el principal causante de esta alteración analítica. Además, señala la importancia de realizar más estudios sobre la implicación de las BZD en la hiperprolactinemia. (29)

Las benzodiazepinas actúan uniéndose al receptor ácido gamma-aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor del sistema nervioso central. (30) Una revisión sobre la seguridad de GABA como suplemento dietético advirtió sobre la necesidad de precaución en mujeres embarazadas debido a las alteraciones neuroendocrinas, por ejemplo, el aumento de prolactina. (31)

Por todo lo comentado anteriormente, se debería estudiar la posible asociación entre RAM como hiperprolactinemia, ginecomastia y galactorrea asociadas a tamsulosina y otros fármacos de su grupo por presentar un mismo mecanismo de acción, antivirales y diazepam, haciendo especial hincapié en el efecto de las BZD sobre la prolactina.

Limitaciones del estudio:

La base de datos FEDRA recoge únicamente casos de sospechas de reacciones adversas medicamentosas, por lo que no se puede asegurar que el fármaco sospechoso haya sido el causante de la RAM.

Al basarnos solamente en las notificaciones espontáneas, estas pueden estar condicionadas por diversos factores, por lo que no tiene por qué ser homogénea ni recoger todas las RAM producidas por ese fármaco. Tampoco disponemos de los datos de consumo de los fármacos

implicados. Por todo esto, con los datos analizados, no se puede calcular la incidencia real de ocurrencia de una RAM, pero sí nos permite identificar posibles nuevos riesgos y establecer nuevas hipótesis para futuros trabajos.

Consideraciones éticas:

El trabajo se realizará bajo la tutela y tutorización del Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León. Los datos utilizados de FEDRA garantizan la confidencialidad, evitando la cesión o publicación de cualquier información que permita identificar pacientes o notificadores.

6. CONCLUSIONES:

1. La hiperprolactinemia y síntomas asociados representan un porcentaje muy pequeño del total de casos sospechosos de RAM notificados en España.
2. El grupo farmacológico más notificado fueron los antipsicóticos, seguidos de fármacos para la hiperplasia prostática benigna, ahorradores de potasio y antidepresivos.
3. La espironolactona fue el principio activo más notificado como sospechoso de hiperprolactinemia, seguido por levosulpirida, dutasterida, tamsulosina, sulpirida, paliperidona, risperidona y omeprazol.
4. Las indicaciones más frecuentes son la dispepsia y reflujo, seguida por hiperplasia benigna de próstata.
5. De los trastornos estudiados, las reacciones más notificadas fueron la ginecomastia y la galactorrea.
6. Aunque se notifican más casos en hombres, la diferencia por sexos fue poco significativa.
7. El grupo de edad predominante fue el de adultos, seguido de los mayores de 65 años, con una mediana de 44 años, sin notificarse casos en recién nacidos y lactantes.
8. La mayoría de los casos no fueron graves, aunque se decidió retirar el fármaco, no encontrándose casos mortales atribuibles a las reacciones adversas estudiadas.
9. La mayoría de las notificaciones procedían de médicos y se notificaron desde el ámbito extrahospitalario.
10. El periodo de latencia es relativamente corto, aunque puede llegar a ser más de un año.
11. Se han identificado 3 posibles señales para tamsulosina, tenofovir y diazepam.

7. BIBLIOGRAFÍA:

1. Al-Chalabi M, Bass AN, Alsaman I. Physiology, Prolactin. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 24 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507829/>
2. Glezer A, Bronstein MD. Hyperprolactinemia. En: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editores. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [citado 24 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278984/>
3. Aguirre MA, Luna M, Reyes Y, Zerpa Y, Vielma M. Diagnóstico y manejo de la hiperprolactinemia. Rev Venez Endocrinol Metab. febrero de 2013;11(1):26-38.
4. Thapa S, Bhusal K. Hyperprolactinemia. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 24 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537331/>
5. Kulshreshtha B, Pahuja I, Kothari D, Chawla I, Sharma N, Gupta S, et al. Menstrual Cycle Abnormalities in Patients with Prolactinoma and Drug-induced Hyperprolactinemia. Indian J Endocrinol Metab. 2017;21(4):545-50.
6. Tewksbury A, Olander A. Management of antipsychotic-induced hyperprolactinemia. Ment Health Clin. 29 de junio de 2016;6(4):185-90.
7. Montejo ÁL, Arango C, Bernardo M, Carrasco JL, Crespo-Facorro B, Cruz JJ, et al. Consenso español sobre los riesgos y detección de la hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos. Rev Psiquiatr Salud Ment - J Psychiatry Ment Health. 1 de julio de 2016;9(3):158-73.
8. Farmacovigilancia - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 24 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/farmacovigilancia>
9. ¿Qué es el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano? [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [citado 24 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/que-es-el-sistema-espanol-de-farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/>
10. Instrucciones_de_notificacion_para_PS.pdf [Internet]. [citado 24 de octubre de 2021]. Disponible en: http://www.aeemt.com/contenidos/Sistema_Farmacovigilancia/Instrucciones_de_notificacion_para_PS.pdf
11. Vision for MedDRA | MedDRA [Internet]. [citado 18 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.meddra.org/about-meddra/vision>
12. de M. Guía Introductoria para la Versión 25.0 de MedDRA. 2022;(25):73.
13. Saladrigas MV. El sistema de clasificación ATC de sustancias farmacéuticas para uso humano. 2004;3.
14. .CIMA :: Centro de información de medicamentos [Internet]. [citado 21 de abril de 2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
15. Dickson G. Gynecomastia. Am Fam Physician. 1 de abril de 2012;85(7):716-22.

16. Huang W, Molitch ME. Evaluation and management of galactorrhea. *Am Fam Physician*. 1 de junio de 2012;85(11):1073-80.
17. Carone L, Oxberry SG, Twycross R, Charlesworth S, Mihalyo M, Wilcock A. Spironolactone. *J Pain Symptom Manage*. 1 de febrero de 2017;53(2):288-92.
18. Vargas-Mora P, Morgado-Carrasco D. Uso de la espironolactona en dermatología: acné, hidradenitis supurativa, alopecia femenina e hirsutismo. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 1 de octubre de 2020;111(8):639-49.
19. González González A, Álvarez Silvares E, Gómez Mosquera M, Veiga Vazquez A. Ginecomastia dolorosa secundaria a espironolactona. *Med Fam SEMERGEN*. 1 de octubre de 2005;31(9):434-6.
20. Wilson LM, Baker KE, Sharma R, Dukhanin V, McArthur K, Robinson KA. Effects of antiandrogens on prolactin levels among transgender women on estrogen therapy: A systematic review. *Int J Transgender Health*. 21(4):391-402.
21. TAMSULOSINA EN VADEMECUM [Internet]. [citado 17 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/t005.htm>
22. FICHA TECNICA TAMSULOSINA TARBIS [Internet]. [citado 20 de abril de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68869/FT_68869.html
23. Shakir S, Pearce G, Mann RD. Finasteride and tamsulosin used in benign prostatic hypertrophy: a review of the prescription-event monitoring data. *BJU Int*. junio de 2001;87(9):789-96.
24. Viola E, Opri S, Moretti U, Leone R, Casini ML, Ruggieri S, et al. α 1-Adrenergic receptor antagonists and gynecomastia. A case series from the Italian spontaneous reporting system and VigiBaseTM. *Eur J Clin Pharmacol*. agosto de 2014;70(8):1003-9.
25. Biglia A, Blanco JL, Martínez E, Domingo P, Casamitjana R, Sambeat M, et al. Gynecomastia among HIV-infected patients is associated with hypogonadism: a case-control study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 de noviembre de 2004;39(10):1514-9.
26. Epidemiology, pathophysiology, and causes of gynecomastia [Internet]. [citado 11 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.medilib.ir/uptodate/show/7466>
27. Birbal S, Dheda M, Ojewole E, Oosthuizen F. Adverse drug reactions associated with antiretroviral therapy in South Africa. *Afr J AIDS Res AJAR*. septiembre de 2016;15(3):243-8.
28. Molitch ME. Medication-Induced Hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc*. 1 de agosto de 2005;80(8):1050-7.
29. Blandin L, Siffert M, Brailova M, Sapin V, Maqdasy S, Oris C. [Transient hyperprolactinemia secondary to benzodiazepines: a case report]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 de agosto de 2020;78(4):438-40.
30. Rosas-Gutiérrez I, Simón-Arceo K, Mercado F. Mecanismo celular y molecular de la adicción a benzodiazepinas. *Salud Ment*. agosto de 2013;36(4):325-9.
31. Oketch-Rabah HA, Madden EF, Roe AL, Betz JM. United States Pharmacopeia (USP) Safety Review of Gamma-Aminobutyric Acid (GABA). *Nutrients*. 10 de agosto de 2021;13(8):2742.



Hiperprolactinemia y síntomas relacionados asociados a fármacos. Análisis de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Autora: Ruxandra Dinu Pistolea
Tutora: María Sainz Gil



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Introducción:

La hiperprolactinemia es la alteración hormonal hipofisaria más frecuente. Puede ser fisiológica o patológica, siendo los fármacos los más responsables de la patológica. Se conocen múltiples principios activos causantes de hiperprolactinemia. La farmacovigilancia permite identificar nuevos riesgos asociados a fármacos tras su comercialización. En España esta tarea recae sobre el Sistema Español de Farmacovigilancia Humana (SEFV-H).

Métodos:

Estudio observacional descriptivo retrospectivo de los casos de hiperprolactinemia y de los síntomas o datos analíticos relacionados, en la base de datos del SEFV-H (FEDRA).

Periodo de estudio: 1 de enero de 2016 a 31 de diciembre de 2020.

Términos de búsqueda: "Aumento de tamaño de la mama", "Galactorrea", "Ginecomastia", "Hiperprolactinemia", "Macroprolactinemia", "Prolactina en sangre", "Prolactina en sangre anormal", "Prolactina en sangre elevada" y "Síndrome amenorrea galactorrea".

Resultados:

En el periodo acotado, el SEFV-H recogió **373 casos que incluían 508 fármacos sospechosos** de causar la RAM, lo que supone 3,34 notificaciones por cada 1000. Los 508 fármacos sospechosos se corresponden con **138 principios activos** distintos.

- Procedencia:** 62% extrahospitalarios - 11% intrahospitalarios
- Notificador:** 74% médicos - 13% usuarios - 11% farmacéuticos - 2% sanitarios no especificados.
- Sexo paciente:** 53% hombres - 45% mujeres.
- Grupo de edad:** 56% adultos - 29% mayores de 65 años - 0% recién nacidos y lactantes.
- Edad:** Mediana de edad 44 años, rango 92.
- Gravedad:** 66,2% no graves - 33,8 % graves → 30, 3% enfermedad importante.
- Latencia:** mediana 72 días, moda 1 día, rango 1 hasta 7400 días.
- Motivos para tratamiento:** dispepsia, HBP, vértigo, depresión, hipertensión y esquizofrenia.

Tabla 1. Frecuencia de las reacciones adversas medicamentosas notificadas:

Reacción adversa medicamentosa	N.º notificaciones n (%) *
Ginecomastia	293 (52,5)
Galactorrea	149 (26,7)
Hiperprolactinemia	67 (12,0)
Prolactina en sangre elevada	23 (4,1)
Aumento de tamaño de la mama	23 (4,1)
Síndrome amenorrea-galactorrea	2 (0,4)
Prolactina en sangre anormal	1 (0,2)

* Cada notificación puede incluir varias reacciones adversas.

Objetivos:

Identificar los fármacos asociados a hiperprolactinemia y síntomas relacionados que se notifican con más frecuencia al SEFV-H.

Objetivos secundarios:

- Describir las características de los casos de hiperprolactinemia o síntomas relacionados.
- Identificar, si fuera posible, nuevas señales (asociaciones fármaco-hiperprolactinemia desconocidas previamente) relacionadas con la hiperprolactinemia.

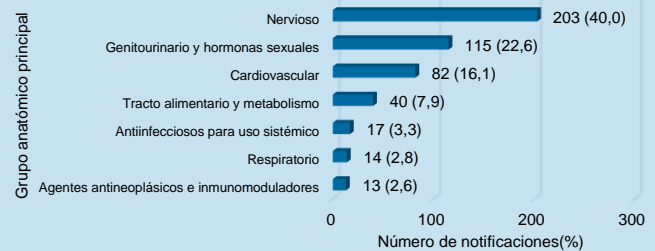


Figura 1. Clasificación de los fármacos implicados en función del sistema sobre el que actúan.

Tabla 2. Grupos farmacológicos y principios activos notificados con más frecuencia.

Grupo farmacológico	Frecuencia n (%) *	Ficha técnica
Antipsicóticos	145 (28,5)	
Levosulpirida	44 (8,7)	Sí
Sulpirida	32 (6,3)	Sí
Paliperidona	25 (4,9)	Sí
Risperidona	25 (4,9)	Sí
Quetiapina	7 (1,4)	Sí
Fármacos para la hiperplasia prostática benigna	89 (17,5)	
Tamsulosina	39 (7,7)	No
Dutasterida	39 (7,7)	Sí
Finasterida	6 (1,2)	Sí
Ahorradores de potasio	49 (9,6)	
Espironolactona	47 (9,3)	Sí
Antidepresivos	31 (6,1)	
Sertralina	6 (1,2)	Sí
Agentes contra la úlcera péptica y reflujo gastroesofágico	22 (4,3)	
Omeprazol	12 (2,4)	Sí
Anticonceptivos hormonales para uso sistémico	22 (4,3)	
Etinilestradiol	7 (1,4)	Sí
Antivirales de acción directa	15 (3,0)	
Tenofovir	5 (1,2)	No
Modificadores de los lípidos	13 (2,6)	
Atorvastatina	6 (1,2)	Sí
Ansiolíticos	7 (1,4)	
Diazepam	5 (1,0)	No
Antagonistas de hormonas y agentes relacionados	6 (1,2)	
Bicalutamida	5 (1,0)	Sí

* Cada notificación puede incluir varios fármacos.

Conclusiones:

- Los casos de hiperprolactinemia y síntomas relacionados notificados al SEFV-H no son graves, pero pueden ser molestos y motivo de retirada de los fármacos implicados.
- De los trastornos estudiados, las reacciones más notificadas fueron la ginecomastia y la galactorrea.
- La mayoría de los casos notificados al SEFV-H son con fármacos para los que estas reacciones adversas son conocidas.
- El grupo farmacológico más notificado fueron los antipsicóticos, seguidos de fármacos para la hiperplasia prostática benigna, ahorradores de potasio y antidepresivos.
- Se han identificado 3 principios activos para los que estas reacciones son desconocidas: tamsulosina, tenofovir y diazepam, y deberían estudiarse con más detalle, sobre todo para diazepam.

Bibliografía:

- Aguirre MA, Luna M, Reyes Y, Zerpa Y, Vielma M. Diagnóstico y manejo de la hiperprolactinemia. Rev Venez Endocrinol Metab. febrero de 2013;11(1):26-38.
- Kulshreshtha B, Pahuja I, Kothari D, Chawla I, Sharma N, Gupta S, et al. Menstrual Cycle Abnormalities in Patients with Prolactinoma and Drug-induced Hyperprolactinemia. Indian J Endocrinol Metab. 2017;21(4):545-50.
- Montejo AL, Arango C, Bernardo M, Carrasco JL, Crespo-Facorro B, Cruz JJ, et al. Consenso español sobre los riesgos y detección de la hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos. Rev Psiquiatr Salud Ment - J Psychiatry Ment Health. 1 de julio de 2016;9(3):158-73.
- Farmacovigilancia - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 24 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/farmacovigilancia>
- CIMA. Centro de información de medicamentos [Internet]. [citado 21 de abril de 2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>