



UNIVERSITAT<sup>DE</sup>  
BARCELONA

**Nivells de prolactina i funcionament sexual  
en persones que pateixen  
un primer episodi psicòtic no afectiu  
i que no han rebut tractament antipsicòtic previ**

Núria del Cacho Ortega



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**

*Nivells de prolactina i  
funcionament sexual en persones  
que pateixen un primer episodi  
psicòtic no afectiu i que no han  
rebut tractament antipsicòtic  
previ*

Memòria de tesi doctoral presentada per Núria del Cacho Ortega per optar al grau de doctora per la Universitat de Barcelona.

Dirigida per la Dra. Judith Usall i Rodié, Dra. en Medicina per la Universitat de Barcelona, coordinadora del grup de Recerca Etiopatogènia i tractament dels trastorns mentals greus (MERITT) i metgessa psiquiatra sènior al CSM de Cornellà.

Tutoritzada pel Dr. Josep Maria Haro Abad, Professor Associat del Departament de Medicina de la Universitat de Barcelona i Director de Docència, Recerca i Innovació del Parc Sanitari Sant Joan de Déu.

Programa de Doctorat Medicina i Recerca Translacional.

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona.

Setembre 2023.

## Agraïments

A la Judith, si no hagués estat per tu, segurament no m' hagués plantejat aquest repte. Fa molts anys que ens coneixem i he estat afortunada de tenir-te aprop en moments vitals importants per mi a nivell professional i personal. Sempre m' has recolzat i impulsat i ets una referent per a mi. He après molt en tots aquests anys, no només en l' àmbit professional, sinó també en el personal. Moltes gràcies per confiar sempre en mi, en el projecte i ajudar-me a poder-lo tirar endavant tot i les dificultats.

A la Regina, moltes gràcies pel teu recolzament i ajuda sempre. Juntament amb l' Anna, penso que fèiem un bon equip, va ser un plaer poder treballar amb vosaltres i ho trobo a faltar.

A la Susana, al Josep Maria i a totes les companyes amb les que vaig compartir despatx durant tota la meva estada a Recerca i de les que no em vaig poder acomiadar com m' hagués agradat degut a la situació de pandèmia per COVID.

Al Dani, per la paciència i l' ajuda en l' estadística.

A la Lola, per la seva companyia incondicional.

A les meves companyes de la Unitat de Subaguts, perquè també son una referència per mi, pel suport que sempre em donen i per tot el que aprenc amb elles cada dia.

A els/les professionals que han col·laborat en el projecte de primers episodis. M' il·lusiona veure en el que s' ha convertit el que vàrem començar amb la Judith com un petit projecte amb la beca Ajut Final de Residència.

A totes les persones que han patit un primer episodi psicòtic, amb l' esperança que aquest treball pugui ajudar a conèixer millor la seva malaltia i millorar la seva qualitat de vida.

En especial, a la meva família, per ser-hi sempre, us estimo moltíssim.

Al Joaquin, a la meva filla Martina i al meu fill Quim, els meus amors.

A la meva mare, al meu pare, al meu germà, a la meva àvia i al meu avi.

## **Finançament**

Aquesta tesi doctoral s'ha pogut dur a terme gràcies a la concessió de la Beca Post-Residència del Parc Sanitari Sant Joan de Déu l'any 2013.

També es desenvolupa en el marc d'un projecte finançat pel Ministeri de Sanitat Espanyol Carlos III ("Impacto de la interacción de los factores protectores y de estrés psicosocial en la aparición y pronóstico de un primer episodio psicótico; PI17/00111").

# Index

Abreviatures i acrònims .....	8
Enumeració d'articles de la tesi .....	9
1. Introducció .....	10
1.1. Primers episodis psicòtics.....	10
1.2. Prolactina i hiperprolactinèmia.....	12
1.3. Nivells de prolactina en persones que pateixen un primer episodi psicòtic no afectiu i que no han rebut tractament antipsicòtic previ.....	17
1.4. Antipsicòtics i nivells de prolactina en persones que pateixen un primer episodi psicòtic .....	20
1.5. Funcionament sexual .....	21
1.6. Funcionament sexual en persones que han patit un primer episodi psicòtic .....	24
1.7. Relació entre els nivells de prolactina i funcionament sexual en persones que pateixen un primer episodi psicòtic.....	29
1.8. Simptomatologia psicòtica i funcionament sexual en persones que pateixen un primer episodi psicòtic .....	31
1.9. Nivells de testosterona i funcionament sexual en persones que pateixen un primer episodi psicòtic .....	32
1.10. Altres factors que poden afectar el funcionament sexual en persones que pateixen un primer episodi psicòtic.....	33
2. Hipòtesis.....	35
3. Objectius .....	36
4. Material, mètodes i resultats .....	37
4.1. Breu resum estructurat de l' article 1: "Prolactin levels in drug-naïve first episode nonaffective psychosis patients compared with healthy controls. Sex differences." .....	37
4.2. Article 1: "Prolactin levels in drug-naïve first episode nonaffective psychosis patients compared with healthy controls. Sex differences." .....	39
4.3. Breu Resum estructurat de l' article 2: " Sexual dysfunction in drug- naïve first episode nonaffective psychosis patients. Relationship with prolactin and psychotic symptoms. Gender differences" .....	45
4.4. Article 2:" Sexual dysfunction in drug- naïve first episode nonaffective psychosis patients. Relationship with prolactin and psychotic symptoms. Gender differences" ...	47
5. Discussió .....	53
6. Conclusions .....	63
7. Bibliografia .....	64

## Abreviatures i acrònims

ASFQ Qüestionari sobre Antipsicòtics i Funcionament Sexual

CSFQ Changes in Sexual Function Questionnaire, Qüestionari de Funcionament Sexual

DS Disfunció Sexual

DSM-5 Diagnostic and statistical manual of mental disorders (fifth edition), Manual diagnòstic i estadístic dels trastorns mentals (cinquena edició)

DUP Duration of untreated psychosis, durada de la psicosi sense tractament

EMAR Estat Mental d' Alt Risc

FSH Hormona foliculoestimulant

GnRH Hormona alliberadora de gonadotropines

IMC Index de massa corporal

LH Hormona luteïnitzant

OMS Organització Mundial de la Salut

PANSS Positive and Negative Syndrome Scale, escala de simptomatologia en esquizofrènia

PEP Primer episodi psicòtic.

PEP-SAP Persones que han patit un primer episodi psicòtic i no han rebut tractament antipsicòtic previ

PRF Prolactin Raising Factors, factors alliberadors de prolactina

PRL Prolactina

PRSexDQSALSEX Qüestionari de Disfunció Sexual Relacionada amb Psicotròpics

THC Delta-9-tetrahidrocannabinol

TRH Hormona alliberadora de tirotròpina

TST Testosterona

VIP Pèptid intestinal vasoactiu

## Enumeració d'articles de la tesi

Tesi en format de compendi de publicacions.

La tesi consta de 9 objectius i 2 articles.

Els 2 articles que conformen la present tesi doctoral son els següents:

- **Núria Del Cacho**, Anna Butjosa, Regina Vila-Badia, Daniel Cuadras, M Kaplan, Elena Rubio-Abadal, Marta Pardo, Daniel Muñoz Samons, Jorge Cuevas Esteban, Gerardo Saez Navarrete, PROFEP Group, Judith Usall. *Prolactin levels in drug-naïve first episode nonaffective psychosis patients compared with healthy controls. Sex differences.* Psychiatry Res 2019 Jun; 276:218-222.
  - o Factor d'Impacte: 2,118.
  - o Quartil: q2.
  
- **Núria Del Cacho**, Regina Vila- Badia, Anna Butjosa, Daniel Cuadras, Elena Rubio- Abadal, Maria Jose Rodriguez- Montes, Daniel Muñoz- Samons, Montserrat Dolz, PROFEP group. Judith Usall. *Sexual dysfunction in drug-naïve first episode nonaffective psychosis patients. Relationship with prolactin and psychotic symptoms. Gender differences.* Psychiatry Res 2020 Jul;289:112985.
  - o Factor d'Impacte: 3,222.
  - o Quartil: q2.

# 1. Introducció

## 1.1. Primers episodis psicòtics

Aproximadament un 3% de la població general pot presentar un primer episodi psicòtic (PEP), l'evolució clínica del qual és difícil de predir donat que l'evolució pot ser de remissió completa o presentar recaigudes podent arribar a patir una malaltia crònica (1-2). Cal tenir en compte que un PEP pot tenir diferents causes, incloent els trastorns psiquiàtrics primaris, així com algunes afeccions mèdiques no psiquiàtriques que poden causar psicosis secundàries (3).

Algunes de les malalties mèdiques que poden ser secundàries o coexistir amb la psicosi poden ser; malalties del sistema nerviós central, desmielinitzants, autoimmunes, metabòliques, infeccions, endocrinopaties, deficiències nutricionals, consum de substàncies tòxiques o anormalitats genètiques (3).

No es coneixen amb certesa els mecanismes implicats en l'aparició i/ o evolució de la psicosi, però sembla que el model de vulnerabilitat-estrès és el que ha estat més acceptat. Aquest, nombra la interacció de diferents factors ambientals i biològics per explicar l'origen de la psicosi (4-5).

L'esquizofrènia i els trastorns afins s'acostumen a iniciar des de mitjans de l'adolescència fins als primers anys de l'edat adulta, de manera que la psicosi emergent deteriora els processos de maduració psicosocial, impedeix el progrés acadèmic i professional i pertorba les relacions familiars i socials (6). Cal citar que prèviament a l'inici de la psicosi hi ha una fase prodròmica en la que s'ha citat que el funcionament social també es veu afectat (7).

Les persones que pateixen un PEP, poden passar per diferents períodes de transició, amb fases d'estabilitat que s'alternen amb períodes prodròmics caracteritzats per; trastorns no psicòtics (com depressió o símptomes obsessiu-compulsius), símptomes psicòtics atenuats que no requereixen tractament, símptomes psicòtics que requereixen un tractament antipsicòtic inicial fins un diagnòstic formal de trastorn esquizofreniforme i, posteriorment, d'esquizofrènia (8).



Pel que fa a diferències de sexe, s'ha citat que l'aparició d'un PEP és menys freqüent en dones que en homes (9). Cal destacar que en els homes l'esquizofrènia acostuma a iniciar-se 3 o 5 anys abans (10-11), i el seu pic d'inici es entre els 15-25 anys mentre que en les dones té el pic entre els 20-35, seguint un segon pic entre els 45-49 anys (10). L'inici més precoç de la malaltia en els homes es probablement el responsable que presentin majors dificultats en gairebé totes les àrees de la vida, incloent la capacitat per establir relacions afectives (12). Els homes tenen un pitjor funcionament social i cognitiu, pitjor resposta al tractament antipsicòtic, un major nombre de recaigudes i hospitalitzacions i símptomes cognitius i negatius més greus que les dones (13-14).

En la literatura científica trobem moltes definicions diferents respecte a què és un PEP, i no existeix una definició operativa consensuada.

En els dos estudis d'aquesta tesi definim PEP com la presència de idees delirants, al·lucinacions, llenguatge desorganitzat, comportament catatònic o desorganitzat i símptomes negatius (alògia, abúlia, aplanament afectiu) durant almenys una setmana i de menys de cinc anys d'evolució. Es important destacar que les persones incloses en el nostre estudi són persones que tenen el primer contacte amb els serveis d'urgència de psiquiatria o centres de salut mental i s'han exclòs les persones que patien una psicosi afectiva.

Tot i el creixent nombre de serveis dedicats a la prevenció i diagnòstic precoç dels primers episodis psicòtics, es freqüent que les persones que pateixen un PEP acudeixin al servei d'urgències hospitalàries amb múltiples alteracions com podrien ser comportaments agressius, tendències suïcides, abús de substàncies i en ocasions requereixen ingressos involuntaris (15-17). De fet, la majoria de les persones amb un PEP que s'han inclòs en els estudis de la present tesi doctoral han estat reclutats en una unitat d'aguts.

Les persones que pateixen una malaltia psicòtica tenen una menor esperança de vida (18) i s'ha objectivat en una revisió sistemàtica i metanàlisi recent una alteració en el metabolisme de la glucosa a l'inici del PEP (19), el que suggereix que les persones que pateixen psicosi son grups d'alt risc per al desenvolupament de diabetis. També s'ha trobat que les persones joves que pateixen un PEP, tenen un major risc de patir trastorns

cardiometabòlics degut que sovint presenten una elevació dels marcadors de risc i a la presència de comportaments de risc adversos per la salut (20).

Per tot això es important que a les persones que pateixen un PEP se'ls hi faci un bona avaluació mèdica per orientar la prescripció de medicació. També es considera important informar-los de la seva patologia, tractament i possibles efectes secundaris, el que promourà la presa de decisions informada, autònoma i orientada a la seva recuperació (21). El tractament del PEP, que presenta molts reptes, influeix en l'evolució de la malaltia (22).

Es considera que mantenir el seguiment mèdic i el tractament durant els primers 5 anys després de patir un PEP és clau per millorar el pronòstic donat que aquest temps es considera un període crític, en el què es poden produir recaigudes, desenvolupament de símptomes resistents al tractament i deteriorament funcional (a nivell personal, social i laboral) (23).

## **1.2. Prolactina i hiperprolactinèmia**

La prolactina (PRL) es va identificar per primera vegada en humans al 1970 (24). És un polipèptid essencial de cadena simple de 199 aminoàcids amb tres enllaços disulfur intramoleculars entre sis residus de cisteïna (25). Es sintetitza fonamentalment a les cèl·lules lactotrofiques de la glàndula pituïtària anterior però també se secreta per tot el sistema nerviós central, el sistema immunitari, l'úter i altres teixits (26).

Està regulada essencialment per l'acció inhibidora de la dopamina hipotalàmica (26) produïda en els nuclis arcuat i paraventricular. L'oxitocina, l'hormona alliberadora de tirotròpina (TRH), la vasopressina i el pèptid intestinal vasoactiu (VIP) són factors alliberadors de prolactina (PRF) i la serotonina exerceix un efecte estimulador sobre aquests (27). La serotonina és un potent estimulador de la secreció de prolactina mitjançant un control complex a diferents nivells, en particular l'hipotàlem i la hipòfisis i és la responsable dels augments nocturns de secreció de prolactina (28).

A part de per la serotonina, l'alliberació basal de prolactina també està modulada pels estrògens, el salsinol (29) i la leptina (30). Els estrògens són generalment hiperprolactinèmics i són els responsables d'una major concentració basal de

prolactina en les dones que en els homes; també s' ha citat que a l' hipotàlem l' estradiol redueix el potencial inhibitori de la dopamina sobre la hipòfisi (28).

A manera de resum, s' ha citat que la secreció de prolactina és el resultat de l' equilibri entre inhibició dopaminèrgica i l' acció dels PRF (probablement alliberats transitòriament en resposta a estímuls específics) (27,31-32); tenint en compte el paper que tenen els estrògens o la serotonina. També es cita que la pròpia PRL exerceix una retroalimentació negativa sobre la seva pròpia secreció a través de la presència de receptors en les neurones tuberoinfundibulars (28).

La PRL es secreta de forma pulsàtil en forma de 13-14 pics al dia a intervals de 90 minuts (33) amb un marcat ritme circadià; la concentració plasmàtica més alta s' adquireix durant el son (concretament s' ha citat que el pic de secreció es produeix entre les quatre i les set del matí) i la més baixa unes dues o tres hores després de despertar-se (34). Això s' ha de tenir en compte a l' hora de realitzar la determinació analítica d' aquesta hormona que s' ha de fer idealment pel matí, en dejú i la persona s' ha de trobar en un entorn còmode després d' una nit de son reparador i almenys 2 o 3 hores després d' aixecar-se (35). La mostra de sang s' ha de prendre de forma ràpida i amb cura (28).

La PRL afecta a molts processos fisiològics entre els que s' inclouen principalment el seu efecte lactotròfic sobre l' epitel·li de la glàndula mamària en l' inici i el manteniment de la lactància. També té un rol en la regulació de la funció gonadal mitjançant l' inhibició de l' excreció de l' hormona alliberadora de gonadotropines (GnRH) i la secreció de l' hormona foliculoestimulant (FSH) i l' hormona luteïnitzant (LH) (36). En la funció reproductora, és essencial per a la maduració fol·licular i ovocitària en les dones i, en els homes, s' ha citat que en la estereidogènesi (28). Un estudi molt recent (37) cita que la connexió entre la PRL i la espermatogènesi sembla ser lleu, tot i que els nivells de prolactina normals baixos s' associen amb el millor perfil espermatogènic. Cal tenir en compte que també està involucrada en altres funcions biològiques incloent l' embaràs i el creixement (38).

La PRL també té un paper en la modulació immunitària, l' osmoregulació, l' angiogènesi i a nivell cel·lular du a terme activitats mitogèniques, morfogèniques o

secretores (39). Du a terme importants funcions com a neuropèptid i regula la neurogènesi tant en la zona subventricular com en el gir dentat de la formació de l'hipocamp (40-41) el que suggereix un paper potencial de la prolactina en el cervell incloent les capacitats cognitives (40). En els últims anys també se li ha atribuït funció de neuroprotecció (42). No s'ha d'oblidar l'importància que té en el metabolisme fosfocàlcic ja que es creu que afavoreix l'absorció del calci, en particular influint en l'hidroxilació renal de la vitamina D (28).

La PRL circula en forma monomèrica (23 kd), dimèrica (48- 56 kd) i polimèrica ([100 kd) (43-45). La monomèrica es biològicament activa i representa la major part de la prolactina total circulant (80-90%). La dimerització i polimerització de la prolactina o la agregació amb proteïnes d'unió, tals com les immunoglobulines en enllaços covalents o no covalents, pot resultar en formes de major pes molecular. Així la forma dimèrica inclou el 8-20% i la polimèrica el 1-5 % (43). La importància de les isoformes amb grans masses moleculars, denominada macroprolactina, rau que aquestes disminueixen l'activitat biològica i l'aclariment. Conseqüentment pot ser detectada una hiperprolactinèmia marcada sense cap conseqüència clínica. Diríem que la macroprolactina es una forma trimèrica de la prolactina que es reconeix immunològicament al laboratori i que no es correspon amb símptomes clínics ja que no es fisiològicament activa i no interacciona amb el receptor de la prolactina.

Els nivells normals de PRL són 2,8-29,2 ng/ml en dones en edat fèrtil i 2,1—17,7 mg/ml en homes. La hiperprolactinèmia acostuma a definir-se com un nivell sostingut de PRL per sobre del límit superior de la normalitat ( per tant >20ng/ml en homes i >25 ng/ml en dones) (46-47); els valors límits mostren cert grau de variabilitat, el que dificulta la interpretació i la comparació entre els estudis que avaluen nivells elevats de prolactina (48).

Els nivells basals de PRL són superiors en les dones, augmenten durant l'ovulació (49) i especialment durant la segona meitat del cicle menstrual. També augmenten fins a 10-20 vegades en l'embaràs i la lactància (50); concretament poden augmentar fins a 200 ng/mL durant l'embaràs i fins a 300 ng/mL durant la lactància (51). En les dones lactants els nivells de PRL es mostren elevats, no es produeix l'ovulació i persisteix l'amenorrea postpart.

S' han trobat prevalences d' hiperprolactinèmia en la població general del 0.7% en homes i del 3.5% en dones (52), resultats que coincideixen amb un altre estudi (53) en el que també es troben prevalences de 0.7% en homes i del 2.5% en dones sense malaltia psiquiàtrica prèvia.

Les causes d' hiperprolactinèmia poden ser diverses i han de ser considerades per a dur a terme un correcte diagnòstic diferencial: processos fisiològics, prolactinomes, síndrome d' ovaris poliquístics, acromegàlia, certs tumors ovàrics, hipotiroidisme primari, insuficiència renal crònica e insuficiència hepàtica, cirrosi o efectes farmacològics (54). El tractament concomitant amb cimetidina, estrògens, antidepressius ( ex; inhibidors selectius de la recaptació de serotonina, inhibidors de la monoaminoxidasa i antidepressius tricíclics), metoclopramida, domperidona, famotidina, omeprazol, d-fenfluramina, metildopa, reserpina, antagonistes del calci, opioides (codeïna o morfina) antiandrògens o tractament antireumàtic també pot afectar els nivells de PRL.

En aquest punt hem de considerar que la hiperprolactinèmia és un efecte secundari molt comú dels antipsicòtics (55), com s' explicarà una mica mes endavant. Altres factors que poden influir en els nivells de PRL poden ser l' edat (56), l' estimulació mamària, l' índex de massa corporal (IMC) (30), la hipoglucèmia (43), l' activitat sexual, l' exercici físic, la presència de convulsions (51) , la dieta rica en proteïnes (36) , l' estrès psicosocial (57), l' estrès ( abans i durant la venopunció) o el consum de tabac ( 38, 58-59).

La magnitud de l' elevació de la PRL pot ser útil per a determinar l' etiologia de la hiperprolactinèmia (60). Deixant a part l' embaràs (en què les concentracions de prolactina poden arribar a ser de 200 a 500 ng/ML) la hiperprolactinèmia per causes fisiològiques acostuma a ser moderada ( <100 ng/ML) mentre que els nivells circulants de prolactina poder superar els 200ng/mL en el cas dels prolactinomes. Quan la causa de la hiperprolactinèmia és un prolactinoma cal citar que els nivells de prolactina acostumen a correspondre amb la mida del tumor, així els macroprolactinomes s' associen típicament amb nivells que superen els 250 microg/l i poden arribar a superar els 1.000 microg/l (43). S' ha citat que habitualment la hiperprolactinèmia deguda a

antipsicòtics s'associa amb nivells de PRL entre 25 i 100ng/mL i aquests nivells poden ajudar a distingir-la d'altres causes com els tumors hipofisaris que, com s'ha citat anteriorment, acostumen a associar-se a nivells més alts (51). No obstant, també es cita que hi ha alguns agents, com la metoclopramida, la risperidona i les fenotiazinas, que poden donar lloc a nivells de prolactina superiors a 200 ng/mL (51, 61-62).

La importància en la detecció de la hiperprolactinèmia en població susceptible a desenvolupar-la radica en els efectes adversos que produeix. L'elevació de la PRL inhibeix la alliberació de la LH i la FSH de la hipòfisis, el que produeix un nivell baix d'esteroides gonadals e hipogonadisme (51).

La hiperprolactinèmia es relaciona amb disfunció reproductiva i les manifestacions clíniques són específiques de cada sexe (35). En dones es relaciona amb galactorrea, irregularitats menstruals (incloent amenorrea i oligomenorrea), anovulació, infertilitat, hirsutisme o acne. En homes es relaciona amb galactorrea, hirsutisme e infertilitat. Aquests símptomes són molestos i angoixants per a les persones i, a més, tenen conseqüències greus per a la salut a llarg termini (51).

Com hem comentat, l'increment de la PRL produeix secundàriament una disminució d'hormones sexuals (estrògens en dones i testosterona (TST) en homes) i en les persones més joves, la deficiència perllongada d'aquestes hormones pot produir en ambdós sexes una reducció de la densitat òssia, osteopènia, osteoporosi (63) i fractures (64). S'ha de tenir en compte que les persones ateses joves tenen un risc més alt de desenvolupar osteoporosi ja que els seus ossos no estan encara desenvolupats (65). Coincidint amb aquesta afirmació s'ha citat que l'elevació de la PRL sembla ser especialment perjudicial en persones menors de 25 anys, donat que són les que presenten un major risc d'osteoporosi posterior (66-67). A destacar que en alguns articles es cita que les dones són més vulnerables als efectes adversos de la hiperprolactinèmia que els homes (66).

Estudis recents també han suggerit que els nivells elevats de PRL podrien tenir efectes negatius en la cognició (68-71). La hiperprolactinèmia també s'ha relacionat amb càncer de mama (72) i mortalitat cardiovascular (73). També s'ha citat que calen més

proves per avaluar si té influència en el desenvolupament del càncer de pròstata (74-75). S'ha estudiat que la hiperprolactinèmia pot afectar la funció sexual (76), tema que s'abordarà més endavant en un apartat específic.

### **1.3. Nivells de prolactina en persones que pateixen un primer episodi psicòtic no afectiu i que no han rebut tractament antipsicòtic previ**

La hiperprolactinèmia sovint la trobem en persones que pateixen esquizofrènia crònica, i habitualment es considera secundària a l'ús de tractaments antipsicòtics (77). No obstant, considerem important recordar que quan es detecten nivells elevats de PRL en persones ateses, és important primer descartar altres possibles causes d'hiperprolactinèmia com podrien ser els adenomes.

Com s'ha comentat anteriorment, la dopamina inhibeix l'alliberació de PRL, per lo que el tractament amb fàrmacs que bloquegen els receptors D2 (la majoria dels antipsicòtics), produeixen una augment de les concentracions de PRL (46,78). Tot i així, hi ha alguns autors i autores que valoren que hi ha indicadors que en alguns casos la hiperprolactinèmia detectada en persones que pateixen un trastorn psicòtic podria no ser deguda a la medicació antipsicòtica, sinó a una condició preexistent (79-80), és a dir, es planteja la hipòtesi que la pròpia esquizofrènia podria estar relacionada amb una desregulació de la secreció de PRL (77).

En una metaanàlisi (38) que realitza una revisió sistemàtica dels estudis que avaluen nivells de PRL en persones que pateixen esquizofrènia o trastorns relacionats i no han pres prèviament tractament antipsicòtic comparant amb persones controls sanes, troba un augment significatiu en els nivells de PRL sèrica en el grup de persones que patien malaltia mental. En la mateixa línia, en una metanàlisi molt recent (78) que també fa una revisió sistemàtica dels estudis que avaluen els nivells de PRL en persones que pateixen un primer episodi psicòtic i no han pres tractament antipsicòtic previ (PEP-SAP) comparats amb persones controls sanes també es troba evidència d'un augment de les concentracions sèriques de PRL en les persones que pateixen un PEP-SAP. En l'article d'Aymerich et al. (78) citen que aquests augments no s'expliquen per l'edat o

el sexe de les persones que pateixen un PEP-SAP. Cal citar, que un dels estudis que s' inclouen en aquesta metanàlisi, es un dels articles que formen la present tesi doctoral.

En la metanàlisi d' Aymerich (78) també objectiven una major variabilitat en les concentracions dels nivells de PRL en les persones que pateixen un PEP-SAP i per tant aquesta autora suggereix l' existència de subgrups de persones amb PEP- SAP amb nivells de prolactina diferents.

A l' estudi de Petruzzelli et al. 2020 (81) es va detectar hiperprolactinèmia en adolescents en la fase aguda d' un PEP, però no en persones amb alt risc de desenvolupar psicosis, en canvi en altres estudis si que s' ha objectivat una elevació dels nivells de PRL en plasma en persones amb alt risc de patir psicosis i que no estaven rebent tractament antipsicòtic ( 69,79,82-83) . Studerus et al. 2021 (82) comenta que l' elevat nombre de persones amb hiperprolactinèmia tant en l' estat de risc de patir psicosis, com en l' etapa de PEP, també suggereix que la hiperprolactinèmia podria ser un marcador relativament estable de malaltia emergent.

Pel fa a diferències de sexe, la metanàlisi de Gonzalez Blanco et al. 2016 (38) troba que els homes tenen uns nivells més baixos de PRL que les dones. En aquest punt cal citar que pot ser que en la metanàlisi s'hagin objectivat nivells més elevats de prolactina en dones que en homes perquè en els estudis inclosos els valors de prolactina no han estat normalitzats per sexe.

En la metanàlisi més recent d' Aymerich et al. 2023 (78) en el que també es detecten uns nivells més elevats de PRL en les persones que pateixen un PEP-SAP respecte les persones control sanes, quan estratifiquen els resultats per sexe, la PRL es troba elevada en els dos subgrups, sent l' elevació més pronunciada en els homes, però la diferència entre els dos subgrups no esdevé estadísticament significativa (78).

Com cita Labad et al. 2019 (84) la troballa d' hiperprolactinèmia en les fases inicials de la psicosis es una dada que s' ha replicat en múltiples estudis, però encara es desconeixen els mecanismes fisiopatològics subjacents. Hi ha diferents teories que intenten explicar aquesta elevació de prolactina que s' ha objectivat en persones que pateixen un PEP-SAP (84).



S'ha descrit un augment de PRL en situacions d'estrès psicosocial en persones sanes (57). En aquest sentit, Riecher Rössler ha suggerit que podria ser que l'estrès induís hiperprolactinèmia i que l'augment dopaminèrgic que es produeix a la psicosi fos, com a mínim parcialment, un mecanisme per regular a la baixa la PRL (81,83). Aquesta hipòtesi podria explicar l'aparició de símptomes psicòtics sota períodes d'estrès (55). Donat que tant les persones que pateixen un PEP-SAP, com les persones en risc de patir psicosi en alguns estudis han mostrat un augment d'estrès percebut (85-86) es pot especular que l'augment dels nivells de PRL és secundari a l'augment d'estrès entre l'etapa prodròmica i l'episodi de psicosi (40,84). Per una altra banda hi ha articles que no han trobat associació entre els nivells de PRL i els nivells d'estrès percebut en persones que pateixen un PEP-SAP (82,87). A més a més en un altre estudi que va incloure persones recentment ingressades per presentar psicosi aguda (88) no es va observar que els nivells de PRL estiguessin relacionats amb la gravetat d'un estressor vital recent (84).

Segons la teoria citada de Riecher Rössler et al. 2013 (80) es planteja que la via tuberoinfundibular de la dopamina podria estar involucrada en la patogènesi de la psicosi i no només la via meso límbica o mesocortical com s'ha hipotetitzat predominantment en la literatura. Hi ha autors i autores que citen que aquesta hipòtesi es difícil d'acceptar perquè la hipòtesi hiperdopaminèrgica de la psicosi suggereix que l'episodi psicòtic es deu a un augment del to dopaminèrgic a l'àrea mesolímbica, que es regula de forma diferent al to dopaminèrgic a la via tuberoinfundibular (40,84,89).

Una altra metanàlisi recent (78) es planteja que també podria ser que la psicosi s'associï amb una senyalització disminuïda de la dopamina a les vies tuberoinfundibulars produint nivells elevats de PRL (78). En el mateix sentit Labad 2019 (84) cita que la desregulació de la secreció de PRL en les persones que pateixen un PEP-SAP es podria deure a un desequilibri dels factors inhibidors de la prolactina (per exemple dopamina) i alliberadors de prolactina (per exemple TRH) (40,84). Donaria suport a aquesta teoria un estudi realitzat en persones que pateixen un PEP-SAP en el que es va detectar una resposta alterada de la PRL a dosis baixes de TRH (90).

Una altra hipòtesi és que la inflamació podria jugar un rol en l' elevació de la PRL en aquestes persones (55), donat que la PRL és un dels mediadors de la comunicació bidireccional entre el sistema neuroendocrí i l' immunològic (82). Se sap que la PRL té activitat pro inflamatòria (91) i cada vegada hi ha més indicadors que les persones que pateixen un PEP mostren un major estat pro inflamatori, de fet, en una metanàlisi recent (92) es conclou que les persones que pateixen un PEP presenten un desequilibri pro inflamatori.

Altres teories afirmen que la hipersecreció de PRL en les persones que pateixen un PEP-SAP podria ser part d' un complex mecanisme l' objectiu del qual podria ser compensar la reduïda activitat serotoninèrgica (93). Com s' ha comentat anteriorment, se sap que les projeccions serotoninèrgiques a l' hipotàlem regulen diversos factors alliberadors de prolactina i neuropèptids; així sembla que la serotonina també du a terme un paper indirecte en la inhibició de les neurones dopaminèrgiques tuberoinfundibulars (51).

#### **1.4. Antipsicòtics i nivells de prolactina en persones que pateixen un primer episodi psicòtic**

Com s' ha comentat anteriorment, en la present tesis doctoral s' han inclòs persones que pateixen un PEP-SAP. No obstant, ens sembla interessant fer un petit resum de com poden afectar els antipsicòtics als nivells de PRL, essent la causa per la que s' han exclòs persones amb PEP-SAP que es trobessin en tractament.

La desregulació dopaminèrgica ha estat implicada en la fisiopatologia dels trastorns psicòtics. Centrant-nos en el tractament antipsicòtic, com ja s' ha citat anteriorment, hi ha dades que aquest té la capacitat de bloquejar els receptors D2 i el bloqueig dels receptors D2 a l' àrea meso límbica i meso cortical té eficàcia antipsicòtica, però aquest mateix bloqueig en altres zones pot produir efectes adversos como parkinsonisme o la hiperprolactinèmia. La hiperprolactinèmia secundària al tractament antipsicòtic és deguda al bloqueig dels receptors D2 a les cèl·lules lactotròfiques de la glàndula pituitària anterior ja que quan aquestes cèl·lules s' alliberen de la inhibició de la dopamina, es segrega més PRL (27).

Els factors de risc d' hiperprolactinèmia induïda per antipsicòtics inclou l'adolescència, una dosi elevada d' antipsicòtics, variants genètiques específiques del receptor de dopamina D2 i el sexe femení, especialment en l' edat reproductiva (51, 61) .

S' ha citat que la hiperprolactinèmia induïda per antipsicòtics es produeix en general fins al 70 % de les persones que pateixen trastorns psicòtics (94). Altres estudis també han trobat que en persones que pateixen malalties psiquiàtriques la prevalença es troba entre el 30% i el 70% en països occidentals i asiàtics (53). Aquesta variabilitat en la prevalença pot deure's a la diferent capacitat dels diferents antipsicòtics de produir hiperprolactinèmia, la dosi, el sexe i l' edat de la població estudiada. (95). Pel que fa a diferències de sexe, s' han trobat prevalences del 42% al 93% en les dones i del 18% al 72% en els homes en tractament (95).

La creixent conscienciació sobre la importància de la salut física de les persones amb malalties mentals ha d' incloure la consideració de les causes i conseqüències de la hiperprolactinèmia. No s' han d' oblidar doncs els efectes secundaris que té la hiperprolactinèmia en les persones que pateixen un PEP, que acostumen a ser persones joves. En l' estudi EUFEST (96) va mostrar que els principals efectes secundaris causats per l' augment de la PRL varen ser amenorrea, galactorrea i ginecomàstia.

### **1.5. Funcionament sexual**

El desig sexual, l' activitat sexual i la satisfacció sexual son aspectes molt importants en la vida humana, de fet, l' Organització Mundial de la Salut ( OMS) defineix la sexualitat com un aspecte essencial de l' ésser humà (97). Tot i això, l' interès científic pel seu funcionament es relativament recent (98). Segons la OMS la salut sexual també “ requereix un enfoc positiu i respectuós de la sexualitat i les relacions sexuals, així com la possibilitat de tenir experiències sexuals amb plaer i segures, lliures de coacció, discriminació i violència” (99).

Se sap que la funció sexual es pot veure afectada per una complexa varietat i equilibri de factors físics/biològics, hormonals, psicològics, genètics i socials (100), entre els que s' inclouen factors econòmics, polítics, culturals, legals, històrics, religiosos i

espirituals (101). Una revisió recent dels predictors de disfunció sexual (DS) en les dones va indicar que l' analfabetisme, el baix nivell socioeconòmic, l' estatus econòmic, l' educació cultural estricta i la falta d' intimitat són factors que predisposaven a les dones a patir DS (102); no es van estudiar en els homes.

La funció sexual s' ha definit com d' etiologia biopsicosocial, és a dir, que en el cas d' existir una disfunció, pot provenir d' una condició biològica, psicològica i/o social (103). Així, en un article de Jha et al. 2007 (104) es cita que poden ser possibles causes de DS l' atròfia del tracte genital, la cirurgia genital, malalties neurològiques, accident cerebrovascular, atròfia del tracte genital, lesió medul·lar, parkinsonisme, endocrinopaties, diabetis mellitus, hiperprolactinèmia, insuficiència hepàtica i suprarenal, abús sexual, malaltia vascular perifèrica, factors psicològics, factors estressants de la vida, trastorns interpersonals de relació, medicacions o tòxics. Altres autors (105) han citat que entre els estils de vida poc saludables, l' obesitat contribueix al desenvolupament de disfuncions sexuals, degut al seu impacte negatiu en la funció cardiovascular i metabòlica.

Pel que fa als factors psicològics, l' evidència actual mostra que aquests duen a terme un paper com a factors de vulnerabilitat per al desenvolupament i manteniment de les disfuncions sexuals (106).

Al llarg de la literatura científica ens trobem amb diferents intents de definir el concepte de DS.

Al 2014 el DSM-V (107) a l' apartat de disfuncions sexuals es consideren els següents diagnòstics :

- Ejaculació retardada.
- Trastorn erèctil
- Trastorn orgàsmic femení.
- Trastorn de l' interès/ excitació sexual femení.
- Trastorn de dolor genito-pèlvic / penetració.
- Trastorn del desig sexual hipoactiu en l' home.
- Ejaculació prematura (precoç)
- DS induïda per substàncies/ medicaments.

- Altra DS especificada.
- DS no especificada.

El DSM V-TR (107) s' especifica que el símptoma presentat ha de provocar un malestar clínicament significatiu a l' individu.

A part del DSM-V (107), existeixen altres sistemes de classificació que s' han utilitzat en medicina sexual (108), com poden la Classificació Internacional de les Malalties (109), la Conferència de Consens sobre l' Impotència (110), la Fundació Americana de Malalties Urològiques (111), la Conferència Internacional de Consens sobre la Disfunció Sexual (112) i la Primera i Segona Consulta Internacionals sobre disfuncions sexuals (113,114).

La DS es dona en homes i dones i s' ha trobat que la seva prevalença augmenta amb l' edat (115). En la mateixa línia, hi ha estudis que mostren una disminució del desig i l'interès sexual tant amb la menopausa com amb l' envelliment en les dones (104,116-118).

Tot i que en una revisió del 2016 es troba que hi ha mes estudis sobre incidència i prevalença de DS en homes que en dones (119), s'ha trobat que la DS és més prevalent en dones (43%) que en homes (31%)(120). Dades mes recents indiquen que la prevalença de DS femenina varia entre el 20% i el 69% en estudis previs de diferents zones geogràfiques (121).

El cicle de resposta sexual tradicionalment s' ha dividit en les fases de desig, excitació, manteniment, orgasme i resolució (122) i el sistema nerviós simpàtic i parasimpàtic estan involucrats diferencialment en aquests processos (123). Així, la funció sexual es pot veure afectada en molts dominis, que van des de el desig, l' excitació, l' erecció i ejaculació en homes fins l' orgasme (124-126). Aquí cal citar un grup d' experts i expertes Basson et al 2005 (127) que reconceptualitza la resposta sexual de la dona en el que troben un model circular de fases superposades d' ordre variable influenciades per factors psicològics, socials i biològics (117,127).

Pel que fa a diferències de sexe, se sap que homes i dones difereixen en l' expressió del comportament i la funció sexual, tant des de un punt de vista biològic com des de un punt de vista psico-relacional (105). En la revisió de Mc Cabe et al. 2016 (119) indica que les disfuncions sexuals mes freqüents en les dones son les disfuncions del desig i l' excitació i que hi ha una gran proporció de dones que experimenten múltiples disfuncions sexuals. En el mateix article es cita que en els homes, les disfuncions sexuals mes freqüents son l' ejaculació precoç i la disfunció erèctil, amb menor comorbiditat entre les disfuncions sexuals dels homes en comparació amb les dones.

Les disfuncions sexuals masculines i femenines representen un problema mèdic i psicològic que afecta a la salut mental i al benestar emocional, de forma que poden afectar l' autoestima, la imatge corporal, les relacions interpersonals i també la salut física, inclosa la fertilitat (105).

#### **1.6. Funcionament sexual en persones que han patit un primer episodi psicòtic**

Les disfuncions sexuals poden ser una comorbiditat a afeccions psiquiàtriques o un símptoma clínic integral i, a vegades, la presència de DS pot conduir a una manifestació psiquiàtrica (129-130).

Es ben conegut a la literatura que les persones que pateixen trastorns psiquiàtrics, psicosis en particular, poden patir disfuncions sexuals i s' ha citat que cada vegada hi ha més proves que suggereixen que la DS en l' esquizofrènia pot ser una part intrínseca de la malaltia ja sigui durant el seu desenvolupament o com a seqüela (130).

La prevalença de disfuncions sexuals en persones que pateixen psicosi es molt mes alta que en població general (124,131).

S' ha citat que la DS afecta entre el 38% i el 86% de les persones que pateixen psicosi (132-134), dades similars s' han citat en altres estudis que han trobat que la DS succeeix entre el 48-75% de les persones que prenen medicació antipsicòtica (135-137). Altres estudis que han utilitzat entrevistes estructurades o qüestionaris autoadministrats han trobat que entre el 16% i el 60 % de les persones que prenen tractament antipsicòtic experimenten disfuncions sexuals (138-139); resultats que coincideixen amb l' objectivat en una revisió sistemàtica recent que avalua l' impacte de la psicosi en el

funcionament sexual (140) i cita que la prevalença de DS en persones que pateixen psicosi i no prenen medicació varia del 16.8% al 70%.

Tenint en compte diferències de sexe, s'ha trobat que afecten al 30-80% de les dones i al 45-80 % dels homes amb esquizofrènia (48,141-142). En contrast amb aquests darrers resultats hi ha treballs que citen que les dones que pateixen psicosi tenen una major prevalença de DS que els homes (143-145) destacant que els estudis que avaluen DS s'han realitzat sobretot en homes.

Centrant-nos en les persones que han patit un PEP, s'ha detectat que tenen una major incidència de DS que la població que no pateix símptomes psicòtics (131) concretament segons alguns estudis (130,146-147) la prevalença global de les alteracions sexuals en persones que pateixen un PEP pot variar entre el 13% i el 64%. Ciocca et al.2015 (148) va mostrar que gairebé la meitat (40,25%) de les persones amb un PEP avaluades patien algun tipus de DS, sense que hi hagués diferències de prevalença segons el sexe (149).

Objectivem doncs una gran variació en les taxes de prevalença de DS en la literatura el que pot deure's a les mesures utilitzades per a la seva avaluació, ja que diferents mètodes d'avaluació, probablement porten a diferents taxes de DS (48). També en aquest punt cal recordar que les disfuncions sexuals habitualment estan infradeclarades e insuficientment reconegudes (132) el que generalment causa una subestimació de la seva prevalença.

Com s'ha comentat anteriorment, l'inici de la psicosi habitualment es produeix en l'adolescència o primers anys de joventut, una etapa en la que també es desenvolupa la sexualitat i les habilitats psicosocials (150). S'ha citat que el fet de patir un primer episodi psicòtic pot portar a un inici més tardà o a l'absència de l'experiència sexual (151). En aquest sentit Ravichandran et al. 2019 (130) cita que si un inici precoç de la malaltia psicòtica pot interferir en la maduració sexual d'una persona, un inici de la malaltia posterior a un període de funcionament sexual satisfactori pot generar un major malestar.

Entre les disfuncions sexuals que s'han trobat en persones que pateixen esquizofrènia trobem disfuncions ens desig sexual, arousal sexual, orgasme o ejaculació (138). En

una revisió sistemàtica recent (140) no queda clar quin és la fase de resposta sexual que es veu més afectada a la psicosi, però el deteriorament de la funció sexual sembla afectar tots els dominis des del desig fins a l'orgasme. En aquesta mateixa revisió es cita que la disfunció del desig varia del 14% al 20%, la disfunció de l'excitació del 2 al 60% i la disfunció de l'orgasme de l'1 al 56%. Estudis relativament recents han trobat que les disfuncions ejaculatòries i erèctils són les més prevalents en homes adults amb FEP (152).

La dimensió sexual forma part de la funcionalitat d'una persona i per a les persones amb malalties mentals, la sexualitat pot ser tant important com per a qualsevol altra persona (153). Així, el fet de patir una malaltia mental, no redueix necessàriament la importància de l'experiència sexual; en una enquesta realitzada en 1.200 dones dels Estats Units (incloent persones que patien malalties mentals) consideraven la salut sexual com un component important de la seva qualitat de vida (143, 154).

Així doncs, es considera important valorar la sexualitat i disfuncions sexuals en patologies psiquiàtriques i trastorns mentals greus, però diversos estudis han trobat que els metges i les metgesses molt sovint no ho avaluem (124). En una enquesta realitzada a metges i metgesses especialistes en psiquiatria del Regne Unit, es va concloure que només el 17% es sentien competents per avaluar les preocupacions sexuals de les persones amb esquizofrènia i dos terços van respondre que no pregunten per la funció sexual (155). Això pot ser degut a diverses raons entre les que es poden trobar; falta de temps (12), incomoditat per part del o la professional (146), temor per part del o la professional que tractar qüestions sexuals pogués exacerbar símptomes d'esquizofrènia o endarrerir la recuperació (156), vergonya per part de la persona atesa, falta d'interès i per la dificultat de valorar la sexualitat en persones d'algunes cultures (132). Així doncs, s'ha citat que els factors culturals són probablement importants, donat que una investigació realitzada a la Índia, va objectivar que la majoria de les persones ateses (91,7%) van informar d'una tolerància de bona a regular a qualsevol efecte secundari sexual (132,157).

Tot i que el 83% de les persones amb un trastorn psicòtic experimenten desitjos sexuals, sovint afirmen no poder expressar la seva sexualitat (158-160). Hi ha algun estudi que cita que les persones ateses se senten alleujades i es mostren disposades a



parlar de dificultats sexuals quan el seu metge/essa les aborda de forma activa (156) i probablement poder tractar aquests temes a la consulta millora la relació metge/ssa - pacient. Quan les disfuncions sexuals no s'aborden, es generen repercussions en parella, en la pròpia teràpia, en la qualitat de vida (121,161,162), en l'adherència al tractament, en la recuperació i en la capacitat de dur a terme una vida plena (132).

Pel que fa a les diferències de sexe, se sap que les dones amb esquizofrènia tenen un millor funcionament sexual, relacions més duradores i més descendència que els homes amb esquizofrènia, tot i així se sap que en ambdós sexes les deficiències socials i interpersonals limiten el desenvolupament de les relacions sexuals estables (138), de fet, les taxes de matrimoni en les dones amb esquizofrènia són més baixes que en la població general (163). Sembla que en els dos sexes, els efectes secundaris sexuals dels antipsicòtics semblen tenir importància de cara a l'adherència al tractament, així, segons un estudi, el 41,7% dels homes i el 15,4% de les dones van admetre que havien interromput la medicació en algun moment del tractament creient que estaven experimentant efectes secundaris sexuals del tractament antipsicòtic (48, 164).

Es considera important investigar quins podrien ser els patomecanismes subjacents que causen la DS en persones que pateixen psicosi, que tant afecta a la seva qualitat de vida. Pel que fa a les persones que pateixen un PEP, se sap que la DS es freqüent, però no queda clar si és causada per la pròpia malaltia o secundària a altres factors (149).

S'ha revisat que les alteracions de la funció sexual en persones amb esquizofrènia i trastorns afins pot deure's a múltiples factors, entre els que s'inclouen símptomes negatius (apatia, abolicció), símptomes depressius (165), factors psicosocials, salut somàtica (138,143), la nicotina (166), possible consum de substàncies tòxiques i els efectes adversos d'alguns psicofàrmacs (132). Així és ben conegut que les medicacions antipsicòtiques estan freqüentment associades a la DS (126), tot i així en estudis recents es subratlla una influència intrínseca de la pròpia psicosi en el funcionament sexual (124).

Com s'ha citat anteriorment hi ha diversos estudis (167,130) que suggereixen que la DS es intrínseca al desenvolupament de la malaltia. En l'estudi de Marques et al. 2012 (167) gairebé la meitat de les persones classificades com d'alt risc de patir psicosi patien DS i les persones afectades, tenien més probabilitats de desenvolupar un trastorn

psicòtic més endavant, pel que a l'estudi van concloure que la DS podria constituir una part important de la psicosi establerta. Aquests resultats coincideixen amb l'estudi de Tiago et al. 2013 (168) en el que també es va objectivar DS en persones amb alt risc de psicosi abans de l'inici de la malaltia i abans de l'ús de tractaments antipsicòtics.

En una revisió sistemàtica recent (124) es cita com a possibles explicacions el paper d'una desregulació dopaminèrgica estriatal (140). En la mateixa revisió també es cita que uns nivells alterats de neurotransmissors com el glutamat, l'oxitocina o els endocannabinoides podrien ser responsables d'una alteració en el funcionament sexual (124). Segons altres autors i autores (132), la hiperprolactinèmia i l'hipogonadisme relacionat també semblen estar fortament implicats en la DS; tema que s'abordarà en el següent punt.

En el moment de fer estudis que avaluïn funcionament sexual, cal recordar que donat que les persones ateses poden sentir-se més avergonyides de parlar de dificultats sexuals (169) i com algunes d'aquestes dificultats són poc visibles i per tant poc detectables pel personal de tractament, s'ha citat que els estudis no s'han de basar exclusivament en informes espontanis, sinó també en entrevistes estructurades o qüestionaris (48). No obstant, cal tenir en compte que l'ús mecànic d'instruments d'avaluació pot detectar taxes més altes de DS donat que sovint no tenen en compte l'angoixa i el context personal i social que són necessaris per fer un diagnòstic contextual de la DS (130, 170).

Hi ha múltiples instruments de mesura que miren d'avaluar la DS en persones que pateixen trastorns psicòtics. Segons Montejo et al. 2018 (132), seguint una revisió sistemàtica de propietats psicomètriques, només el Qüestionari sobre Antipsicòtics i Funcionament Sexual (ASFQ) (171), el Qüestionari de Funcionament Sexual (CSFQ) (172) i el Qüestionari de Disfunció Sexual Relacionada amb Psicotròpics (PRSexDQSALSEX) (173) aborden tots els aspectes del funcionament sexual, i per tant cita que són preferibles per a la pràctica clínica i la investigació. No obstant el ASFQ i el PRSexDQSALSEX com són qüestionaris desenvolupats per avaluar la DS relacionada amb psicofàrmacs, poden obviar altres possibles causes que poden contribuir a la DS de les persones amb malalties mentals greus (12).

La CSFQ és un qüestionari clínic i d' investigació de 36 ítems que identifica 5 escales de funcionament sexual (172) prèviament validades en castellà (174-175). Es tracta d' una entrevista semiestructurada però si la persona atesa no se sent còmoda amb l' entrevista, pot autoadministrar-se.

En la present tesi doctoral s' ha aplicat la CSFQ-14 en castellà , que es una versió curta de la CSFQ, autoavaluada i s' ha demostrat que es un instrument vàlid en la seva versió en castellà i fiable per a avaluar la sexualitat funcional en persones que pateixen trastorns mentals greus (12). Garcia – Portilla et al. 2011 (12) cita que sembla apropiada per a identificar i monitoritzar els canvis en el funcionament sexual en aquesta població. Aquesta mateixa autora cita que en comparació amb la CSFQ, la CSFQ-14 es més adequada per al seu ús a la pràctica clínica diària, ja que es requereix menys temps per completar-la i qualificar-la, el que permet als i les professionals tenir més temps per parlar amb les persones ateses i per a fer una avaluació addicional si es necessari.

La CSFQ-14 avalua els comportaments i/o problemes en les tres fases del cicle de resposta sexual; desig (ítems 2-6) , arousal ( ítems 7-9) i orgasme ( ítems 11-13). Els ítems 10 i 14 no són específics de cap fase del cicle de resposta sexual i l' ítem 1 avalua plaer i satisfacció. Els 14 ítems els puntua la persona atesa en una escala de freqüència ( des de 1= mai a 5 = cada dia/sempre) o intensitat ( 1= res a 5= cada dia/ sempre), excepte per als ítems 10 i 14 per als quals (1= cada dia/sempre) i (5= mai). Per a tots els ítems, una major puntuació implica un millor funcionament sexual (12).

### **1.7. Relació entre els nivells de prolactina i funcionament sexual en persones que pateixen un primer episodi psicòtic**

S' ha demostrat que l' augment significatiu dels nivells sèrics de PRL s' associen a DS, tant en homes com en dones amb esquizofrènia que estaven rebent tractament antipsicòtic (95,176-178), altres estudis no han mostrat aquesta associació (145,179). Pel que fa referència a persones que pateixen un PEP, en estudis previs els nivells elevats de PRL s' han associat a taxes majors de disfunció erètil i ejaculatòria en persones amb un primer episodi d' esquizofrènia en tractament (132, 180).

Així, en referència a la medicació antipsicòtica i els efectes secundaris a nivell sexual, hi ha diversos estudis que conclouen que la medicació antipsicòtica convencional causa nivells significatius de DS (125) i recentment s'ha citat que el tractament psicofarmacològic a llarg termini, podria afectar la sexualitat a través de diversos mecanismes, incloent sedació mitjançada per histamina i desmotivació sexual induïda per serotonina (121,181,182). També s'ha citat (138) que els factors més rellevants en la DS induïda per antipsicòtics podrien ser l'antagonisme postsinàptic de la dopamina, el bloqueig dels receptors  $\alpha 1$  i l'elevació de la PRL resultant dels efectes farmacològics del bloqueig dels receptors D2 dopaminèrgics a l'hipòfisi tuberoinfundibular (176). No obstant, hi ha estudis (167) que suggereixen que la DS és intrínseca al desenvolupament de la malaltia i que és poc probable que es relacioni amb les propietats sensibilitzadores de la PRL a la medicació antipsicòtica. Aniria a favor d'aquesta suggerència el fet de que hi ha estudis que han mostrat majors nivells de DS en persones que pateixen psicosi i no prenen medicació (161, 183).

En un estudi (184) es suggereix que la DS en persones que pateixen un PEP pot succeir tot i tenir nivells de PRL dintre del rang de la normalitat. Així, s'ha plantejat que moltes de les persones ateses que han iniciat la malaltia recentment, ja tenen problemes de funcionament sexual prèviament a l'inici del tractament antipsicòtic (183). En aquest punt cal citar que una mirada crítica als estudis que avaluen hiperprolactinèmia i DS, mostra que la majoria d'aquests no permeten distingir entre les disfuncions sexuals emergents del tractament i les disfuncions sexuals preexistents, sovint per qüestions metodològiques (48). En aquest sentit, aquesta tesi doctoral pretén estudiar la relació entre els nivells de PRL i el funcionament sexual en les persones que pateixen un PEP-SAP, excloent el paper que pugui tenir la medicació antipsicòtica en el funcionament sexual d'aquestes persones.

Hi ha autors i autores (96) que afirmen que és molt poc probable que l'elevació de la PRL sigui l'única causa de la DS en persones que pateixen esquizofrènia, donat que també cal tenir en compte l'impacte de la pròpia malaltia (simptomatologia negativa), la presència de símptomes depressius o trastorns somàtics comòrbids, factors relacionals, el grau de competència social, les experiències prèvies (positives i negatives)(138, 167, 96), possibles antecedents de trauma sexual, i la possible presència d'altres fàrmacs concomitants que se sap que influeixen en el funcionament

sexual (48) o les conseqüències socials com l' ( auto) estigmatització en els trastorns psicòtics.

### **1.8. Simptomatologia psicòtica i funcionament sexual en persones que pateixen un primer episodi psicòtic**

Hi ha estudis que van en la línia que la DS podria estar més relacionada amb altres aspectes de la malaltia com la gravetat de la psicosi.

Diferents estudis han corroborat aquesta associació entre puntuacions més altes en l' escala de símptomes positius i negatius (PANSS) i la disminució de l' interès i el gaudir amb les relacions sexuals (143), afirmant que tant els símptomes positius ( psicosi, al·lucinacions) com els símptomes negatius de l' esquizofrènia poden interferir negativament en les relacions sexuals (185). Un estudi previ ha afirmat que la correlació entre la DS i els símptomes psicopatològics és específica de sexe (148).

Pel que fa a estudis realitzats en persones que pateixen esquizofrènia, a l' estudi de Üçok et al.2007 (22) es mostra una relació positiva entre la gravetat clínica d' aquesta malaltia i la DS. Concretament a l' estudi de Dembler Stamm et al. 2018 (186) s' objectiva una correlació significativa entre la gravetat de la psicosi (simptomatologia positiva i negativa) i la disminució de l'orgasme en persones que pateixen esquizofrènia i no prenen medicació. La simptomatologia psicòtica negativa es va considerar un factor de risc independent per al desenvolupament de DS a l' estudi de Zhang et al 2018 (176), realitzat també en persones que pateixen esquizofrènia, però aquest cop en tractament antipsicòtic.

En la mateixa línia, a l' estudi de MacDonald et al. 2003 (187), també s' associa la DS en dones amb esquizofrènia amb psicopatologia general i símptomes negatius . En canvi, en un estudi de Fan et al. 2007 (188) no van informar d' una connexió entre les puntuacions negatives de la PANSS i la disminució de la libido en les dones, però sí que van trobar que puntuacions més altes en la subescala positiva de la PANSS s' associaven significativament amb més dificultats en l' excitació sexual i l' orgasme.

Pel que fa a persones que pateixen un PEP, en l' estudi de Marques et al 2012 (167), s' objectiva que la gravetat de la DS es correlaciona amb la gravetat de la psicosi en

persones amb símptomes prodròmics o amb PEP. En la mateixa línia a l' estudi de Malik et al. 2011 (96) una puntuació més alta a l' escala PANSS general va predir taxes més elevades de disfuncions erèctils i ejaculatòries en els homes. En el mateix estudi els símptomes negatius van ser predictors de disminució de la libido en homes i dones. Els símptomes negatius també es van associar amb una puntuació més baixa en ereccions i orgasme en un altre estudi realitzat en homes amb un PEP (166).

### **1.9. Nivells de testosterona i funcionament sexual en persones que pateixen un primer episodi psicòtic**

La secreció de TST depèn de mecanismes neuroendocrinològics controlats per l'eix hipotàlem- hipofisari gonadal (189). Aquesta hormona és el principal andrògen de l' home i és secretada quasi exclusivament per les cèl·lules de Leydig (14). També s' allibera pels ovaris, així com les glàndules suprarenals (140,190-191).

Se sap que es fonamental per aspectes psicològics, sexològics, cognitius i reproductius i s' ha citat que la seva falta o reducció repercuteix en gran mesura la qualitat de vida d' homes i dones (189).

S'ha descrit que la TST té molts efectes sobre la psique, principalment en els homes, però també en les dones, i el que s' ha discutit és la seva influència en la sexualitat, especialment en el desig i les fantasies sexuals, les ereccions nocturnes espontànies, l' activitat sexual i el nombre d' orgasmes i ejaculacions (192).

Cada vegada s' és més conscient de la important i variada acció dels andrògens en les dones i es reconeix que aquestes poden experimentar símptomes secundaris a la deficiència d' andrògens, de fet s' ha citat que nivells més baixos de TST s' han correlacionat amb una menor freqüència del coit i la pèrdua de desig sexual (193-195).

Els nivells més baixos de TST en persones que pateixen esquizofrènia, acostumen a deure's a una hiperprolactinèmia relacionada amb la medicació (130), no obstant, Taherianfard and Shariaty 2004 (196) van trobar nivells més baixos de TST i estradiol en 49 homes que patien un PEP-SAP o amb un PEP sense tractament antipsicòtic en el moment de l' avaluació, resultats que coincideixen amb dos altres estudis de Petrikis et

al. 2020 (12) i Fernandez- Egea et al. 2011(14) que també proporcionen evidència d'uns nivells més baixos de TST en homes amb un PEP-SAP. No obstant, en aquest darrer estudi no van trobar diferències estadísticament significatives en els nivells de TST entre les dones amb PEP-SAP i el grup control. Segons Petrikis et al 2020 (12) els seus resultats suggereixen l' hipòtesis que els nivells baixos de TST poden estar implicats en la fisiopatologia del trastorn psicòtic en els homes.

Pel que fa a la relació que podria tenir els nivells de TST amb el funcionament sexual, en un estudi de Takayanagi et al.2018 (197) que es va realitzar en persones sanes, no es va trobar associació significativa entre els nivells de TST i la funció sexual. En un estudi de Zhang et al.2018 (176) realitzat en persones que patien esquizofrènia i rebien tractament antipsicòtic, es va detectar que els nivells de TST augmentaven significativament en les persones ateses sense DS en comparació amb les persones ateses amb DS, no obstant l' anàlisi de regressió logística no va indicar que un nivell elevat de TST fos un factor protector contra la DS.

Centrant-nos en les persones que han patit un PEP, en un estudi (130) no es va trobar associació entre la DS i els nivells de TST en una mostra d' homes que no havien pres prèviament tractament antipsicòtic o que no estaven prenent tractament antipsicòtic en el moment de l' avaluació. En contrast amb aquests resultats, en un estudi del 2016 es va trobar que nivells més elevats de leptina i nivells baixos de TST prediuen DS en homes que pateixen un PEP (198), però en aquest estudi estaven rebent tractament antipsicòtic.

#### **1.10. Altres factors que poden afectar el funcionament sexual en persones que pateixen un primer episodi psicòtic**

S' ha citat que l' experiència d' abús sexual infantil pot perjudicar el funcionament sexual a llarg termini (199). Per una altra banda, en una revisió sistemàtica recent (200) que avalua la prevalença de trauma infantil en persones que pateixen un PEP, s' ha detectat una prevalença d' abús sexual del 6% al 40% ( detectant-se més abús sexual en les dones respecte els homes), per la qual cosa no s' ha d' oblidar la potencial relació entre el trauma sexual i DS en persones que pateixen un PEP.

Un altre factor que s'ha relacionat amb la DS és la duració de la psicosi sense tractar (DUP) (140) que es defineix com el temps transcorregut entre l'aparició dels primers símptomes psicòtics i l'inici de la primera intervenció eficaç (201-202). En un estudi de Sibinovic et al 2013 (203), la DS es correlaciona amb la DUP i en un estudi més recent, concretament a l'estudi de Gaber et al.2020 (149) s'objectiva que una major duració de la DUP condueix a una major incidència de disfunció erèctil e hiperprolactinèmia en homes que pateixen un PEP. Resultats similars es troben a l'estudi de Sabry et al.2017 (166) on la DUP es va associar amb puntuacions més baixes en erecció peniana i orgasme en persones que patien un PEP-SAP.

La relació entre els factors psicosocials i la DS ha estat molt poc estudiada en la fisiopatologia de la DS de les persones que pateixen psicosi i s'ha suggerit que donades les diferències de sexe en la sexualitat, aquests factors psicosocials poc estudiats probablement tenen un paper més o menys important en funció del sexe. Basson et al 2018 (143) cita que probablement tenen un paper més important en les dones, però per contra Eisenberg et al. 2010 (204) en un estudi amb adults joves sans va trobar que la freqüència coital estava associada a característiques socioeconòmiques, demogràfiques i antropomòrfiques específiques en els homes, però en les dones la freqüència sexual no semblava estar influïda per aquests factors (204).

Pel que fa a persones que han patit un PEP, estudis recents (7) han trobat diferències significatives en la situació laboral, estat civil i lloc de residència entre persones que pateixen un PEP i persones control sanes, de manera que menys persones amb un PEP treballaven o estudiaven i més estaven solters/es i vivien amb la seva família d'origen. Tot i així, en una revisió sistemàtica recent (140), es cita que la majoria dels estudis no avaluen factors psicosocials que poden influir en l'associació entre la psicosi i el funcionament sexual. No obstant, en un estudi molt recent realitzat en dones que patien malalties psiquiàtriques sense diagnòstic de psicosi (128) van objectivar que l'edat, la qualificació educativa, l'ocupació i el nivell socioeconòmic tenien una associació amb la DS.



## 2. Hipòtesis

Hipòtesi 1: Les persones que pateixen un primer episodi psicòtic no afectiu i no han rebut tractament antipsicòtic previ, tenen concentracions basals de prolactina més elevades que les persones control sanes.

Hipòtesi 2: Existeix una correlació entre els nivells de prolactina i els nivells d'estrès percebut en persones que pateixen un primer episodi psicòtic no afectiu i no han rebut tractament antipsicòtic previ.

Hipòtesi 3: Hi ha diferències de sexe en l'elevació de la prolactina en les persones que pateixen un primer episodi psicòtic no afectiu i no han rebut tractament antipsicòtic previ.

Hipòtesi 4: Les persones que pateixen un primer episodi psicòtic no afectiu i no han rebut tractament antipsicòtic previ tenen un pitjor funcionament sexual que les persones control sanes.

Hipòtesi 5: A majors nivells de prolactina, es detecta un pitjor funcionament sexual en les persones que pateixen un primer episodi psicòtic no afectiu i no han rebut tractament antipsicòtic previ.

Hipòtesi 6: Hi ha diferències de sexe en la relació entre prolactina i funcionament sexual.

Hipòtesi 7: Els nivells de testosterona poden influir en el funcionament sexual en els homes que pateixen un primer episodi psicòtic no afectiu i no han rebut tractament antipsicòtic previ.

Hipòtesi 8: A major gravetat de la simptomatologia psicòtica, s'objectiva un pitjor funcionament sexual en les persones que pateixen un primer episodi psicòtic no afectiu i no han rebut tractament antipsicòtic previ.

Hipòtesi 9: Hi ha diferències de sexe en la relació entre simptomatologia psicòtica i funcionament sexual.

### **3. Objectius**

Objectiu 1: Avaluar si hi ha diferències en les concentracions basals de prolactina entre les persones que pateixen un primer episodi psicòtic no afectiu i no han rebut tractament antipsicòtic previ i les persones control sanes.

Objectiu 2: Estudiar la relació entre els nivells d'estrès percebut i els nivells de prolactina en les persones que pateixen un primer episodi psicòtic no afectiu i no han rebut tractament antipsicòtic previ.

Objectiu 3: Estudiar si hi ha diferències de sexe en l'elevació de la prolactina en les persones que pateixen un primer episodi psicòtic no afectiu i no han rebut tractament antipsicòtic previ.

Objectiu 4: Avaluar diferències en el funcionament sexual entre les persones que pateixen un primer episodi psicòtic no afectiu i no han rebut tractament antipsicòtic previ i les persones control sanes.

Objectiu 5: Estudiar la relació entre els nivells de prolactina i el funcionament sexual en les persones que pateixen un primer episodi psicòtic no afectiu i no han rebut tractament antipsicòtic previ.

Objectiu 6: Estudiar diferències de sexe en la relació entre prolactina i funcionament sexual.

Objectiu 7: Estudiar la relació entre els nivells de testosterona i el funcionament sexual en els homes que pateixen un primer episodi psicòtic no afectiu i no han rebut tractament antipsicòtic previ.

Objectiu 8: Estudiar la relació entre simptomatologia psicòtica i funcionament sexual en persones que pateixen un primer episodi psicòtic no afectiu i no han rebut tractament antipsicòtic previ.

Objectiu 9: Valorar si hi ha diferències de sexe en la relació entre simptomatologia psicòtica i el funcionament sexual.

## **4. Material, mètodes i resultats**

### **4.1. Breu resum estructurat de l' article 1: "Prolactin levels in drug-naïve first episode nonaffective psychosis patients compared with healthy controls. Sex differences."**

N. Del Cacho, A. Butjosa, R. Vila-Badía, D. Cuadras, M. Kaplane, E. Rubio-Abadal, M. Pardo, D. Muñoz-Samons, J. Cuevas-Estebana, G. Saenz- Navarrete , PROFEP group , J. Usall.

#### **Introducció**

Estudis recents han objectivat hiperprolactinèmia en persones que pateixen un primer episodi psicòtic i que no han rebut tractament antipsicòtic previ.

#### **Objectius:**

Determinar si hi ha diferències en els nivells de PRL basal entre les persones que pateixen un primer episodi psicòtic no afectiu i no han rebut tractament antipsicòtic previ i les persones controls sanes, així com estudiar possibles diferències de sexe en l' elevació de la PRL.

#### **Mètodes:**

Es realitza un estudi transversal en el que s' inclouen 61 persones amb un PEP i 45 persones controls sanes ( amb edats compreses entre els 14 i els 55 anys). Es realitza una extracció de mostra de sang entre les 8:00 i les 10:00h del matí. Es determinen els nivells de PRL i TSH i s' administra l' escala d' Estrès Percebut a tota la mostra.

#### **Resultats:**

Aquest estudi mostra, de forma significativa, nivells més elevats de PRL en les persones que pateixen un PEP-SAP respecte a les persones controls sanes. Aquests resultats es mantenen després de controlar els nivells de PRL per sexe, edat, consum de THC, nivells basals de TSH i l' Escala d' Estrès Percebut. No s' objectiva una correlació significativa entre els nivells de PRL i l' escala d' estrès percebut. Tampoc s' objectiven diferències significatives en els nivells de PRL entre homes i dones.

**Conclusions:**

Aquests resultats són clínicament importants perquè si es detecten nivells de PRL basals en les persones que pateixen un primer episodi psicòtic no afectiu i que no han rebut tractament antipsicòtic previ, seria necessari iniciar neurofèptics que no augmentessin aquesta hormona. No hi ha evidència que l'estrès percebut es relacioni amb un augment de prolactina a l'inici de la psicosis.

**4.2. Article 1: “Prolactin levels in drug-naïve first episode nonaffective psychosis patients compared with healthy controls. Sex differences.”**

N. Del Cacho, A. Butjosa, R. Vila-Badia, D. Cuadras, M. Kaplane, E. Rubio-Abadal, M. Pardo, D. Muñoz-Samons, J. Cuevas-Estebana, G. Saenz- Navarrete , PROFEP group , J. Usall.

Psychiatry Research 276 (2019) 218–22



## Prolactin levels in drug-naïve first episode nonaffective psychosis patients compared with healthy controls. Sex differences

N. Del Cacho<sup>a,b,c,\*</sup>, A. Butjosa<sup>b,d</sup>, R. Vila-Badia<sup>b</sup>, D. Cuadras<sup>b</sup>, M. Kaplan<sup>e</sup>, E. Rubio-Abadal<sup>a,b</sup>, M. Pardo<sup>b,d</sup>, D. Muñoz-Samons<sup>b,d</sup>, J. Cuevas-Esteban<sup>a,f,g</sup>, G. Saenz-Navarrete<sup>a</sup>, PROFEP group<sup>a,b</sup>, J. Usall<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Catalonia, Spain

<sup>b</sup> Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Universitat de Barcelona, Spain

<sup>d</sup> Hospital Materno-Infantil Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, Catalonia, Spain

<sup>e</sup> Hospital Neuropsiquiátrico B.A.Moyano, Buenos Aires, Argentina

<sup>f</sup> CIBERSAM, Spain

<sup>g</sup> Servei Psiquiatria, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Catalonia, Spain

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

First episode psychosis  
Prolactin  
Sex differences

### ABSTRACT

Recent studies have found hyperprolactinemia in first episode psychotic patients that had not previously received antipsychotic treatment (drug-naïve). Our goal was to learn whether there were differences in baseline prolactin concentrations between drug-naïve psychotic patients and healthy controls, as well as to study possible gender differences in the prolactin elevation. A cross-sectional study was conducted that included 61 drug-naïve psychosis patients and 45 healthy controls (aged between 14–55 years old). A blood sample was extracted between 8 and 10 a.m. Prolactin levels and TSH were determined. The Perceived Stress Scale (PSS) was conducted across the sample. This study showed significantly higher levels of prolactin in drug-naïve patients compared to healthy controls. These results were maintained after controlling prolactin levels for sex, age, THC consumption, baseline TSH, and PSS. A significant correlation between prolactin and PSS was not observed. Significant differences in prolactin levels between men and women were not observed. These results are clinically important because if elevated baseline prolactin levels are detected in these patients, it will be necessary to initiate neuroleptics that do not increase this hormone. There was no evidence that stress was related to an increase in prolactin at the onset of psychosis.

### 1. Introduction

Prolactin is an essential polypeptide that occurs in the lactotrophic cells of the anterior pituitary gland and is essentially regulated by hypothalamic dopamine inhibitory action.

The causes of hyperprolactinemia are several: physiological processes, prolactinomas, primary hypothyroidism, chronic renal failure, cirrhosis, and pharmacological effects (Tsigaropoulou et al., 2012). Therefore, it must be considered that hyperprolactinemia is a very common side effect of the medications used to treat schizophrenia (Petrikis et al., 2016). Hyperprolactinemia is often found in patients with chronic schizophrenia, which is the most frequent reason for the use of antipsychotic medication. However, some authors posit that there are indications that, in some cases, hyperprolactinemia may not

be due to antipsychotic medication, but rather to a pre-existing condition (Ittig et al., 2017; Riecher-Rössler et al., 2013). Riecher-Rössler has suggested that stress may induce hyperprolactinemia and that the dopaminergic increase that occurs in psychosis is, at least partially, a mechanism for regulating prolactin (Riecher-Rössler et al., 2013). It has also been hypothesized that both inflammation and deregulation in the serotonergic system could contribute to the hyperprolactinemia observed in first episode psychotic patients who have not previously received antipsychotic treatment (drug-naïve) (Petrikis et al., 2016).

There are numerous studies that have found levels of prolactin above the physiological limits in first episode drug-naïve psychotic patients, with prevalences of 33.3% (Aston et al., 2010), 39% (Riecher-Rössler et al., 2013), 35% (Ittig et al., 2017), and 11% (Lally et al., 2017). In a very recent meta-analysis (González-Blanco et al., 2016)

\* Corresponding author at: Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Catalonia, Spain.

E-mail address: [n.delcacho@pssjd.org](mailto:n.delcacho@pssjd.org) (N. Del Cacho).

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.03.027>

Received 21 January 2019; Received in revised form 14 March 2019; Accepted 15 March 2019

Available online 16 March 2019

0165-1781/ © 2019 Published by Elsevier B.V.

involving a systematic review of studies that evaluated prolactin levels in drug-naïve psychotic patients with schizophrenia or related disorders compared to healthy controls, higher levels of prolactin were found in the patient group. It should be noted that this meta-analysis only included seven studies, so it is important to continue research in this area. There are few studies to evaluate other hormonal factors that could influence the levels of prolactin; therefore, (González Blanco et al., 2016) recommend that, in future studies evaluating the levels of prolactin in drug-naïve patients, it would be desirable to also examine cortisol, TSH, and ghrelin.

There are few studies evaluating the influence of gender on hyperprolactinemia in first episode drug-naïve psychotic patients. The recent meta-analysis of González Blanco et al. (2016) detected a significantly lower level of prolactin concentrations in first episode drug-naïve psychotic men than in women.

The goal of this study was to determine whether there were differences in baseline prolactin concentrations between first episode drug-naïve psychotic patients and healthy controls. Another aim was to study whether there was a relationship between perceived stress levels and prolactin levels, as well as to assess whether there could be gender differences in the elevation of prolactin.

## 2. Methods

### 2.1. Setting and recruitment

A cross-sectional study was performed which included 61 patients (38 females; 23 males) with a diagnosis of a first psychotic episode (non-affective psychosis), aged 14–55 years old, without previous antipsychotic treatment, and who were treated at the Mental Health care sector of Parc Sanitari Sant Joan de Déu/Child and Maternal Hospital of Sant Joan de Déu (Esplugues).

The patients were recruited from the acute psychiatric unit, the acute child and adolescent unit, and a community mental health service. The psychiatrist of the acute unit and the community mental health service was the one that identified the patients and referred them to the study. The information that patients were drug-naïve was reported by the patients themselves and their families, and reviewed in their medical history.

Forty-five healthy controls (20 females; 25 males), matched for sex and age, were recruited.

The criteria for patient inclusion were: Age between 14 and 55 years old. A first episode defined as the presence of one of the following symptoms: delusional ideas, hallucinations, disorganized language, catatonic or disorganized behaviour, and negative symptoms (alogia, aboulia, affective flattening) for at least one week and less than five years of development. Not having received previous antipsychotic treatment. Signing the informed consent for the study. Score in Young Mania Rating Scale (YMRS)  $\leq$  20.

The inclusion criteria for the controls were: Age between 14 and 55 years old. No diagnosis of mental disorder. No family history of illness in the psychotic spectrum. Signing the informed consent for the study.

Exclusion criteria for all participants were the following: poorly controlled thyroid disease, alterations of the pituitary gland and ovaries, well-known pathology of the CNS (tumour, HIV, radiotherapy, etc.), concomitant treatment with cimetidine, metoclopramide, domperidone, famotidine, omeprazole, d-fenfluramine, methyl dopa, reserpine, calcium antagonists, cocaine, opioids (codeine and morphine), and anti-allergens, and antirheumatic treatment, renal (FG  $<$  50) or liver insufficiency (transaminase levels greater than three times the normal values), and intellectual disabilities (Premorbid IQ  $<$  70).

For women the exclusion criteria also included hormonal replacement treatment, fertility or oral contraceptive treatment, menopause (defined as FSH value greater than 20 mL/ml and more than one year of amenorrhea), and pregnancy or lactation at the time of the study.

This study was approved by the Research and Ethics Committee of

Sant Joan de Déu (Barcelona, Spain) and was carried out in accordance with the Helsinki Declaration.

### 2.2. Analytical determinations

In the study, blood analysis took place prior to the beginning of the antipsychotic treatment. In this analysis, prolactin, cortisol, and TSH were determined. Blood test was performed between 8 and 10 am. Before the extraction, participants were at rest for 30 min.

#### 2.2.1. Prolactin measurement

The CMIA technology two-step ImmunoAssay “CHEMIFLEX” (Ref. Architect Prolactin 7K76, Abbott Laboratories, 65,205 Wiesbaden, Germany) was used to measure prolactin levels. The method has been standardized against the 3rd IRP WHO Reference Standard 84/500; hyperprolactinemia in this reference is defined as a value above the 97.5th percentile, that is  $>$  325 mU/l in men,  $>$  456 mU/l in women, and  $>$  466 mU/l in teenagers (aged 14–17 years old).

### 2.3. Instruments

The Perceived Stress Scale (Cohen et al., 1983) was used to measure the participants' appraisal of how stressful events in their lives were at the time of study recruitment.

BMI: the measurement of the body mass index was made by the nursing staff at the same time that the blood test was performed. BMI was calculated by dividing weight by height squared.

THC consumption: the consumption of THC was reported by the patient. It was measured if the patient had consumed THC in the prior three months.

### 2.4. Statistical analyses

Comparisons between groups were performed using a  $\chi^2$  test for categorical variables, and a Student's *t*-test for continuous and normally distributed variables. In addition, comparisons between groups (drug-naïve sample and healthy controls) were also made using linear regressions, controlling for potential confounding factors such as cannabis use, age, and TSH and Perceived Stress Scale scores.

In order to normalize prolactin levels according to sex and age (adults vs. teenagers), prolactin values were first log-transformed, and then normalized according to the reference levels in our population for each of the three defined groups (adult men, adult women, and teenagers).

Statistical significance was defined as  $p <$  0.05. All analyses were carried out using SPSS version 22.

## 3. Results

### 3.1. Sample description

The clinical and demographic characteristics of the individuals are shown in Table 1. The two groups studied did not have significant differences in age, gender, or body mass index (BMI) (Table 1). In the groups studied, the patients had a significantly higher consumption of tobacco and THC, as well as a higher score in the perceived stress scale (Table 1). In the control group significant levels of TSH (Table 1) were observed.

### 3.2. Hyperprolactinemia in antipsychotic drug-naïve patients and control subjects

In this study hyperprolactinemia was found in 56.7% of patients (59.5% of men and 52.5% of women) and in 20.5% of controls (12.5% of men and 30% of women) (Table 2).

When prolactin was analysed as a categorical variable

**Table 1**  
Clinical and demographic characteristics of the patients and the controls.

	Patients (n = 61)	Control subjects (n = 45)	P value
Age (years)	24.61 (9.29)	27.62(9.96)	0.112
Male/female (% female)	38/23 (37.7%)	25/20 (44.4%)	0.309
IMC, mean (SD)	22.71(4.25)	24.23(4.83)	0.121
TSH, mean (SD)	1.47(0.95)	1.86(0.84)	0.031*
Cortisol, mean (SD)	433.66(156.36)	383.34(172.49)	0.135
Tobacco consumption,%	62.7%	25%	< 0.001**
THC consumption,%	45.8%	9.1%	< 0.001**
Perceived stress scale, mean (SD)	30.76(9.37)	18.57(7.82)	< 0.001**

\*  $p < 0.05$ .

\*\*  $p < 0.001$ .

(hyperprolactinemia: yes/no), significantly more hyperprolactinemia was found in patients vs. controls ( $p = 0.000$ ). The same results were observed when prolactin was analysed as a continuous variable (prolactin normalized by age and sex) ( $p = 0.010$ ) (Table 2).

In Table 2, the mean and SD of the normalized prolactin values according to group (patients/controls) and sex (male/female) can be seen.

### 3.3. Relationship between stress and prolactin

In the total sample there was no significant correlation between the Perceived Stress Scale and normalized prolactin ( $r = 0.126, p = 0.218$ ). There was also no significant correlation in the patient subsample ( $r = -0.165, p = 0.230$ ) or in the controls ( $r = 0.297, p = 0.053$ ).

### 3.4. Effect of gender on prolactin levels

No significant differences were observed in prolactin levels between men and women. The same was true when prolactin was analysed as a categorical variable (hyperprolactinemia: yes / no) ( $p = 0.580$ ) in the patients, ( $p = 0.261$ ) and in the controls, or as a continuous variable ( $p = 0.635$ ) in the patients and ( $p = 0.341$ ) in the controls. Prolactin levels in patients and controls subdivided into men and women are shown in Fig. 1.

### 3.5. Evaluation of other factors that could affect prolactin

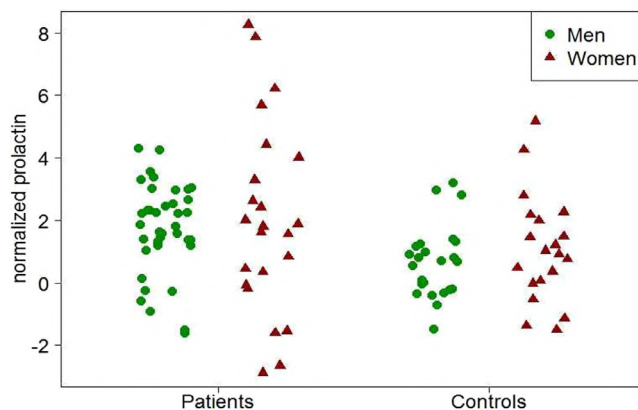
Linear regression analysis showed that the differences with respect to the level of baseline prolactin normalized by sex between the patient group and control group were still significant once corrected for age, THC consumption, baseline TSH level, and Perceived Stress Scale (Table 3).

## 4. Discussion

The main result of this study is that significantly higher levels of prolactin were found in patients with first episode psychosis that had not previously taken antipsychotic treatment compared to healthy controls (whether prolactin is evaluated as a continuous or categorical variable). These results were maintained after controlling the levels of prolactin for several variables (sex, age, THC consumption, baseline

**Table 2**  
Hyperprolactinemia and normalized prolactin values in antipsychotic-naïve patients and control subjects.

	Patients Men	Women	Total	Controls Men	Women	Total
Proportion of patients with hyperprolactinemia, n (%)	22 (59.5)	12(52.2)	34(56.7)	3(12.5)	6(30)	9(20.5)
Prolactin normalized mean $\pm$ SD	1.704 $\pm$ 1.450	2.015 $\pm$ 3.043	1.844 $\pm$ 2.170	0.671 $\pm$ 1.151	1.092 $\pm$ 1.732	0.863 $\pm$ 1.442



**Fig. 1.** Prolactin serum levels in first episode nonaffective psychosis patients and control subjects subdivided by sex.

**Table 3**  
Regression of logarithmically normalized prolactin.

	Beta	t	Sig
Patient	0.316	2.385	0.965
THC consumption	0.047	0.425	0.672
Age	-0.117	-1.207	0.231
TSH	0.355	3.620	0.000
Perceived stress scale	0.013	0.110	0.913

Beta; standardized coefficient.

TSH, Perceived Stress Scale). In recent studies, higher levels of prolactin have also been found in first episode drug-naïve psychotic patients vs. controls (Albayrak et al., 2014; Garcia-Rizo et al., 2012; Petrikis et al., 2016). According to Labad et al. (2015) these findings are important because they underscore the fact that in a substantial proportion of individuals with psychotic disorders at early stages hyperprolactinemia is not secondary to D2-blockade by antipsychotics (Labad et al., 2015).

When the prevalence of hyperprolactinemia was evaluated in the patient sample, it was found in 56.7% of drug-naïve patients higher percentage than in previous studies such as (Lally et al., 2017) (11%), (Aston et al., 2010) (33.3%), (Ittig et al., 2017) (35%), and (Riecher-Rossler, 2013) (39%). It may be that this higher prevalence of hyperprolactinemia in our sample is due to the fact that most of our patients had required hospital admission, whereas in other studies the sample of patients was recruited from outpatient services.

There are multiple hypotheses that attempt to explain this increase in prolactin observed in patients with first episode psychosis, with little conclusive data.

It has been hypothesized that the increased stress experienced by patients with first episode psychosis could explain the increase in prolactin that is observed in these patients (Riecher-Rossler et al., 1993). Results that would argue in favour of this theory in our study include the significantly higher scores on the Perceived Stress Scale in patients vs. controls.

In the patient group, we did not observe a significant correlation between Perceived Stress Scale and baseline prolactin. These results match those of Lally et al. (2017), a study in which there was no association between the levels of prolactin and the Perceived Stress Scale



in drug-naïve patients (However, as the authors mention, caution must be taken in the interpretation of the results given the small number of cases).

It should be taken into account that in our study, when we analysed a hormonal stress marker (cortisol) we did not detect significant differences between patients and controls, as was observed in the studies of Garcia-Rizo et al. (2012) and Petrikis et al. (2016). These results run against the theory that the increase in prolactin was due to stress. Petrikis et al. (2016) concluded that it is conceivable that the high levels of prolactin in the group of patients compared to the controls is due to stress, although the serum levels of cortisol are were different in the two groups.

Riecher-Rössler et al. (2013) hypothesized that the increase in dopamine that occurs in psychosis could be a mechanism for down regulating the increase in prolactin produced by stress. According to Riecher-Rössler, this would mean that the tuberofundibular pathway of dopamine could be involved in the pathogenesis of psychosis and not just the mesolimbic or mesocortical pathways (Riecher-Rössler et al., 2013). Other authors hypothesize that inflammation could play a role in the elevation of prolactin (Petrikis et al., 2016; Song et al., 2014) or that prolactin hypersecretion may be part of a complex mechanism that could compensate for the reduced serotonergic activity (Petrikis et al., 2016; Pompili et al., 2012).

Regarding other variables evaluated, we found significant differences between the two groups with regard to tobacco consumption, with a higher consumption of tobacco in the patient group that was not detected in Garcia-Rizo et al. (2012) and Song et al. (2014). It is important to take this into account, given that several studies have shown that tobacco consumption influences the hormonal regulation of prolactin (Ohta et al., 2011; Xue et al., 2010). In our study we observed a significantly greater consumption of THC in patients vs. controls, although when we analysed THC as a possible confounding factor in the elevation of prolactin, this was not significant.

Another result of our study is that patients had significantly lower levels of TSH than controls. These results contrast with those of previous studies (Garcia-Rizo et al., 2012; Petrikis et al., 2016) which did not find differences in TSH levels between patients and controls. (Rao et al., 1990) concluded that the increase in dopaminergic activity affects the secretory functions of the pituitary gland and can lead to a reduction of TSH levels, which could explain the results found in our study.

With regard to the evaluation of gender differences, there were no significant differences found in prolactin levels between men and women, either in the patients or in the controls, which contrasts with the results of the meta-analysis of González-Blanco et al. (2016), in which male patients and controls had lower levels of prolactin than did women. At this point it is worth mentioning that in our study, when prolactin was evaluated as a continuous variable, it was normalized for age and gender. In previous studies higher levels of prolactin have been observed in women compared to men because the prolactin values were not normalized for gender.

It should be noted that our results must be interpreted in the context of certain limitations.

The size of the sample in our study was adequate to evaluate the differences between the patients and the controls, but perhaps it was too small to be able to identify differences of gender. Also, we only measured cortisol in the blood; perhaps there are other ways to better evaluate cortisol as a hormonal stress marker (curved cortisol, determination of cortisol in saliva, etc.).

A further limitation is that we do not know whether patients with first episode psychosis included in the study would be subsequently diagnosed with affective psychosis, which could condition the results of the baseline analysis. Moreover, virtually all the sample of patients had required hospital admission, which may also be a limitation.

We may conclude that in our study significantly higher levels of prolactin were found in patients vs. controls after controlling the

prolactin levels for several variables (sex, age, THC consumption, baseline TSH, Perceived Stress Scale). We consider these results to be relevant both theoretically and in practice. First, they provide data that may help us elucidate the ethiopathogenesis of first psychotic episodes. And second, they could improve the approach taken with these patients, because if high levels of prolactin are detected at baseline, antipsychotic drugs that do not increase this hormone should be introduced, as also suggested by another author (Riecher-Rössler et al., 2013). Hyperprolactinemia should be avoided, since we know that it may lead to reproductive problems (galactorrhea, menstrual irregularities, infertility, hirsutism, acne), sexual issues (dysfunction) (Rubio-Abadal et al., 2016), osteopenia, and osteoporosis (Stubbs, 2009), among others.

## Funding

This study was supported by "Nivells de prolactina en pacients amb un primer episodi psicòtic sense tractament antipsicòtic amb efectes secundaris sexuals i reproductius. Estudi transversal i de seguiment als 3 mesos" project, funded by Parc Sanitari Sant Joan de Déu (PSSJD) – Institut de Recerca Sant Joan de Déu (IRSJD).

## Conflict of interest

All authors declare not to have any conflicts of interest that might be interpreted as influencing the content of the manuscript.

## Acknowledgements

We thank all the patients and volunteers who participated in the study as well as the referring specialists. We also would like to thank Parc Sanitari Sant Joan de Déu (PSSJD) – Institut de Recerca Sant Joan de Déu (IRSJD) for supporting the project.

## PROFEP group

Ahcart A, Alvarez M, Arranz B, Barneda V, Bogas JL, Bonilla R, Butjosa A, Casali T, Colomer B, Coromina M, Cuevas- Esteban J, Cunill R, Cuñat O, Del Cacho N, del Hoyo B, Delisau Y, Dolz M, Ferrer I, Foix A, Grases N, Iglesias-González M, Ledesma-Ipaguirre G, López- Ortiz C, Membrive P, Miñambres A, Muñoz-Samons D, Ochoa S, Pastrana N, Rodriguez MJ, Pelaez T, Saltó C, Sibelo S, Núñez C, Nuñez M, Pardo M, Redín J, Riera- Lopez de Aguilera I, Romans C, Rubio-Abadal E, Santos A, Sole L, Soler A, Teba S, Usall J, Vila- Badia R

## References

- Albayrak, Y., Beyazyüz, M., Beyazyüz, E., Kuloğlu, M., 2014. Increased serum prolactin levels in drug-naïve first-episode male patients with schizophrenia. *Nord. J. Psychiatry* 68, 341–346.
- Aston, J., Rechsteiner, E., Bull, N., Borgwardt, S., Gschwandtner, U., Riecher-Rössler, A., 2010. Hyperprolactinaemia in early psychosis-not only due to antipsychotics. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 34, 1342–1344.
- Cohen, S., Kamarck, T., Mermelstein, R., 1983. A global measure of perceived stress. *J. Health Soc. Behav.* 24, 385–396.
- Garcia-Rizo, C., Fernandez-Egea, E., Oliveira, C., Justicia, A., Parellada, E., Bernardo, M., Kirkpatrick, B., 2012. Prolactin concentrations in newly diagnosed, antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis. *Schizophr. Res.* 134, 16–19.
- González-Blanco, L., Greenhalgh, A.M.D., Garcia-Rizo, C., Fernandez-Egea, E., Miller, B.J., Kirkpatrick, B., 2016. Prolactin concentrations in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia and related disorders: a meta-analysis. *Schizophr. Res.* 174, 156–160.
- Ittig, S., Studerus, E., Heitz, U., Menghini-Müller, S., Beck, K., Egloff, L., Riecher-Rössler, A., 2017. Sex differences in prolactin levels in emerging psychosis: indication for enhanced stress reactivity in women. *Schizophr. Res.* 187, 111–116.
- Labad, J., Stojanovic- Pérez, A., Montalvo, I., Sole, M., Cabezas, A., Gutiérrez-Zotes, A., 2015. Stress biomarkers as predictors of transition to psychosis in at-risk mental states: roles for cortisol, prolactin and albumin. *J. Psychiatr. Res.* 60, 163–169.
- Lally, J., Ajnakina, O., Stubbs, B., Williams, H.R., Colizzi, M., Carra, E., Gaughran, F., 2017. Hyperprolactinaemia in first episode psychosis – a longitudinal assessment. *Schizophr. Res.* 189, 117–125.

- Ohta, C., Yasui-Furukori, N., Furukori, H., Tsuchimine, S., Saito, M., Nakagami, T., Kaneko, S., 2011. The effect of smoking status on the plasma concentration of prolactin already elevated by risperidone treatment in schizophrenia patients. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35, 573–576.
- Petrikis, P., Tigas, S., Tzallas, A.T., Archimandriti, D.T., Skapinakis, P., Mavreas, V., 2016. Prolactin levels in drug-naïve patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 20, 165–169.
- Pompili, M., Gibiino, S., Innamorati, M., Serafini, G., Casale, A., Del, De Risio, L., Girardi, P., 2012. Prolactin and thyroid hormone levels are associated with suicide attempts in psychiatric patients. *Psychiatry Res.* 200, 389–394.
- Rao, M.L., Gross, G., Strebel, B., Bräunig, P., Huber, G., Klosterkötter, J., 1990. Serum amino acids, central monoamines, and hormones in drug-naïve, drug-free, and neuroleptic-treated schizophrenic patients and healthy subjects. *Psychiatry Res.* 34, 243–257.
- Riecher-Rössler, A., Rybakowski, J.K., Pflueger, M.O., Beyrau, R., Kahn, R.S., Malik, P., Fleischhacker, W.W., 2013. Hyperprolactinemia in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis. *Psychol. Med.* 43, 2571–2582.
- Riecher-Rössler, A., Hafner, H., 1993. Schizophrenia and estrogens – is there an association? *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 242, 323–328.
- Rubio-Abadal, E., Del Cacho, N., Saenz-Navarrete, G., Arranz, B., Cambra, R.-M., Cuadras, D., PROLACT Group, 2016. How hyperprolactinemia affects sexual function in patients under antipsychotic treatment. *J. Clin. Psychopharmacol.* 36, 422–428.
- Song, X., Fan, X., Zhang, J., Zheng, H., Xue, L., Pang, L., Chen, X., Zhang, Wharrington, A., Ziedonis, D., Lv, L., 2014. Prolactin serum levels correlate with inflammatory status in drug-naïve first – episode schizophrenia. *World J. Biol. Psychiatry* 15, 546–552.
- Stubbs, B., 2009. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in patients with schizophrenia: considerations in relation to bone mineral density. *J. Psychiatr. Ment. Health Nurs.* 16, 838–842.
- Tsigkaropoulou, E., Peppas, M., Zompola, C., Rizos, E., Xelioti, I., Chatziioannou, S., ..., Lykouras, L., 2012. Hypogonadism due to hyperprolactinemia and subsequent first episode of psychosis. *Gend. Med.* 9, 56–60.
- Xue, Y., Morris, M., Ni, L., Guthrie, S.K., Zubieta, J.-K., Gonzalez, K., Domino, E.F., 2010. Venous plasma nicotine correlates of hormonal effects of tobacco smoking. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 95, 209–215.

### **4.3. Breu Resum estructurat de l' article 2: “ Sexual dysfunction in drug- naïve first episode nonaffective psychosis patients. Relationship with prolactin and psychotic symptoms. Gender differences”**

N. Del Cacho, R. Vila - Badia, A. Butjosa , D. Cuadras , E. Rubio - Abadal, M.J. Rodriguez - Montes, D. Muñoz- Samons, M. Dolz, PROFEP group, J. Usall.

#### **Introducció:**

Les persones que pateixen trastorns psicòtics sovint presenten disfunció sexual i aquesta s' acostuma a atribuir al tractament psicofarmacològic.

#### **Objectius:**

Determinar diferències en el funcionament sexual entre les persones que pateixen un primer episodi psicòtic no afectiu i no han rebut tractament antipsicòtic previ i les persones controls sanes. Es pretén analitzar correlacions entre el funcionament sexual i els nivells de prolactina, testosterona i simptomatologia psicòtica des de una perspectiva de gènere.

#### **Mètodes:**

Estudi transversal. S' inclouen 68 persones que pateixen un primer episodi psicòtic i 50 persones controls sanes. Es realitza extracció de sang. S' utilitza l' Escala de Síntomes Positius i Negatius per determinar la gravetat simptomàtica, utilitzant l' estructura de cinc factors segons Emsley. S'administra l' escala Changes in Sexual Function Questionnaire (CSFQ) per avaluar el funcionament sexual.

#### **Resultats:**

S' objectiva un millor funcionament sexual en persones controls sanes comparades amb persones que pateixen un PEP (en la puntuació total de la CSFQ ( $p = 0.032$ ) i a la puntuació CSFQ Desig ( $p = 0.032$ )). No s' objectiva una correlació significativa entre els nivells de prolactina o testosterona i el funcionament sexual. En la mostra de persones que pateixen un PEP, es troba una correlació negativa significativa entre l' escala desorganitzada de l' Emsley i la puntuació total de la CSFQ ( $p = 0.027$ ;  $r = -0.329$ ), CSFQ Desig ( $p = 0.028$ ;  $r = -0.329$ ) i CSFQ Arousal ( $p = 0.026$ ;  $r = -0.332$ ).

En el model de regressió, es determinen com a predictors significatius el sexe ( $p = 0.003$ ) i la simptomatologia desorganitzada ( $p = 0.034$ ).

**Conclusions:**

Es troba evidència d' un millor funcionament sexual en les persones controls sanes que en persones que pateixen un primer episodi psicòtic i no han rebut tractament antipsicòtic previ. No s' objectiva associació entre els nivells de prolactina o testosterona i la disfunció sexual. La simptomatologia desorganitzada pot ser un factor rellevant a la disfunció sexual.

**4.4. Article 2:“ Sexual dysfunction in drug- naïve first episode nonaffective psychosis patients. Relationship with prolactin and psychotic symptoms. Gender differences”**

N. Del Cacho, R. Vila - Badia, A. Butjosa , D. Cuadras , E. Rubio - Abadal, M.J. Rodriguez - Montes, D. Muñoz- Samons, M. Dolz, PROFEP group, J. Usall.

Psychiatry Research 276 (2019) 218–22



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Psychiatry Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/psychres](http://www.elsevier.com/locate/psychres)

## Sexual dysfunction in drug-naïve first episode nonaffective psychosis patients. Relationship with prolactin and psychotic symptoms. Gender differences.

N. Del Cacho<sup>a,b,c,\*</sup>, R. Vila - Badia<sup>b</sup>, A. Butjosa<sup>b,d</sup>, D. Cuadras<sup>b</sup>, E. Rubio - Abadal<sup>a,b</sup>, M.J. Rodriguez - Montes<sup>a</sup>, D. Muñoz- Samons<sup>b,d</sup>, M. Dolz<sup>b,d</sup>, PROFEP group<sup>a,b</sup>, J. Usall<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Catalonia, Spain

<sup>b</sup> Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, Catalonia, Spain

<sup>c</sup> Universitat de Barcelona, Spain

<sup>d</sup> Hospital Materno- Infantil Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, Catalonia, Spain

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

First episode psychosis  
Prolactin  
Psychotic symptoms  
Gender differences

### ABSTRACT

**Background:** Our aim is to examine differences in sexual functioning (SF) between patients with drug-naïve first episode psychosis (FEP) and healthy controls (HC). We will also examine correlations between prolactin levels, testosterone levels and psychotic symptomatology with SF from a gender perspective.

**Methods:** Cross-sectional study. We included 68 FEP patients and 50 HC. A blood sample was extracted. We used the Positive and Negative Syndrome Scale to assess symptom severity, using the five factor structure according to Emsley. The Changes in Sexual Function Questionnaire (CSFQ) was administered.

**Results:** We found significantly better SF in HC than in patients (in CSFQ total score ( $p = 0.032$ ) and in CSFQ Desire ( $p = 0.032$ )). A significant correlation between prolactin or testosterone and SF was not observed. We found a negative significant correlation between the disorganized subscale of the EMSLEY and total CSFQ ( $p = 0.027$ ;  $r = -0.329$ ), CSFQ Desire ( $p = 0.028$ ;  $r = -0.329$ ) and CSFQ Arousal ( $p = 0.026$ ;  $r = -0.332$ ) in the patient sample. In a regression model, we found sex ( $p = 0.003$ ) and disorganized symptoms ( $p = 0.034$ ) as significant predictors.

**Conclusions:** We found evidence for better SF in HC than in FEP patients. We could not confirm an association between prolactin or testosterone and SF. Disorganized symptomatology could be a relevant factor in SF.

### 1. Introduction

Sexual dysfunction is often present in patients with schizophrenia or other psychotic disorders (Marques et al., 2012). Even though sexual dysfunction has often been linked to antipsychotic medication (Baggaley, 2008) and secondary hyperprolactinemia, it has been suggested that it could be intrinsically related to the disease (Marques et al., 2012). A previous study (Dembler-Stamm et al., 2018) remarks the importance of studying the underlying pathomechanisms that cause sexual dysfunction in patients with psychosis as it is determinant in their quality of life.

Prolactin has often been related to sexual dysfunction. Some studies have found a significant association between hyperprolactinemia and sexual dysfunction (Rettenbacher et al., 2010; Rubio-Abadal et al., 2016), while others have not reported said association (Johansen et al.,

2008). A study in first episode psychosis (Van Bruggen et al., 2009) suggests that sexual dysfunction may appear even when prolactin levels are in the normal range. Another study found evidence of sexual dysfunction before the onset of psychosis (Marques et al., 2012), suggesting that the association between prolactin and the prolactin-sensitivity inducing properties of antipsychotics is unlikely.

Testosterone (TST) is the male hormone responsible for the development and maintenance of male sexual function. Previous studies have reported lower concentrations of active TST in drug-naïve males with first episode psychosis than in healthy males (Fernandez-Egea et al., 2011). To the best of our knowledge, the association between testosterone levels and sexual functioning of naïve patients with a first episode of psychosis remains to be studied in more depth.

Other studies suggest that sexual dysfunction could be more related to other aspects of the disorder, such as severity of the psychosis

\* Corresponding author.

E-mail address: [n.delcacho@pssjd.org](mailto:n.delcacho@pssjd.org) (N. Del Cacho).

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112985>

Received 16 January 2020; Received in revised form 1 April 2020; Accepted 1 April 2020

Available online 03 April 2020

0165-1781/ © 2020 Published by Elsevier B.V.

(Howes et al., 2007; Malik et al., 2011; Marques et al., 2012). In Marques et al's study a correlation between sexual dysfunction severity and psychosis severity is reported, both in subjects with prodromic symptoms and in subjects with a first episode of psychosis. The study published by Dembler-Stamm et al. (2018) yielded a significant correlation between symptom-severity and orgasm reduction in non-pharmacologically treated patients with schizophrenia.

Literature examining gender differences in psychotic symptoms and sexual dysfunction in patients with a first episode of psychosis is scarce (Ciocca et al., 2015; Malik et al., 2011), and they do not reach the same conclusions, albeit these cited studies an association between positive symptoms and sexual dysfunction is found, but not always in men.

Our work aims to: (1) Assess differences in sexual functioning between patients with first episode psychosis and healthy controls. (2) Determine whether there were differences in baseline prolactin levels and TST concentrations between first-episode drug-naïve patients with psychosis and healthy controls. (3) Study the relationship between prolactin levels and sexual functioning in patients with a first episode of psychosis. (4) Study the influence of gender in relation to prolactin and sexual functioning. (5) Study the relationship between testosterone and sexual functioning in male patients with a naïve first episode of psychosis. (6) Study the relationship between the Duration of Untreated Psychosis (DUP) and sexual functioning in patients (7) Study the relationship between psychotic symptomatology and sexual functioning in patients with a naïve first episode of psychosis. (8) Assess the influence of gender in the relationship between first episode psychosis and sexual functioning.

## 2. Methods

### 2.1. Setting and recruitment

We performed a cross-sectional study in which 68 patients (24 females; 44 males) with a diagnosis of first - episode psychosis (non-affective psychosis) were included. Mean age ranged between 14–55 years of age, without previous antipsychotic treatment. Patients were recruited from the Mental Health care service Parc Sanitari Sant Joan de Déu / Child and Maternal Hospital of Sant Joan de Déu (Esplugues).

Patients were referred to the study from their referent psychiatrist (acute psychiatric unit, acute child and adolescent psychiatry unit and Community Mental Health Service). The patients and their families reported whether they were drug-naïve and subsequently checked against their medical records.

A total of 50 healthy controls (24 females; 26 males), matched in sex and age were recruited.

The criteria for patient inclusion were: being between 14 and 55 years of age. Having presented a first episode of psychosis, defined as the presence of one of the following symptoms: delusional ideas, hallucinations, disorganized language, catatonic or disorganized behavior, and negative symptoms (alogia, aboulia, affective flattening) for at least one week but for less than five years. Score below 20 in the Young Mania Rating Scale (YMRS) and being drug-naïve.

We defined drug-naïve as not having received any antipsychotic medication before the determination of basal prolactin levels.

After the admission of the patient in the acute psychiatric unit or acute child and adolescent psychiatry unit, benzodiazepines are administered if necessary until the analytical determination of prolactin. Antipsychotic treatment is initiated immediately after.

Inclusion criteria for controls included: Age between 14 and 55, no diagnosis of mental disorder and no family history in the psychotic spectrum.

Exclusion criteria for all participants were the following: poorly controlled thyroid disease, alterations of the pituitary gland, ovarian alterations, well-known pathology of the central nervous system (tumor, HIV, radiotherapy, etc.), concomitant treatment with cimetidine, metoclopramide, domperidone, famotidine, omeprazole, d-

fenfluramine, methyl dopa, reserpine, calcium antagonists, cocaine, opioids (codeine and morphine), anti-allergens, antirheumatic treatment, renal insufficiency (FG < 50) or liver insufficiency (transaminase levels greater than three times the normal values) or intellectual disabilities (Premorbid IQ < 70).

For women, exclusion criteria also included: hormonal replacement, fertility or oral contraceptive treatment, menopause (defined as follicle stimulating hormone value greater than 20 mL/ml and more than one year of amenorrhea) and pregnancy or lactation at the time of the study.

This study was approved by the Research and Ethics Committee of Sant Joan de Déu (Barcelona, Spain) and was carried out in accordance to the Declaration of Helsinki. All the patients and controls signed an informed consent.

### 2.2. Analytical determinations

We run blood tests in all the subjects prior to the inclusion in the study, in which we analyzed prolactin and testosterone. All samples were collected between 8 and 10 am after overnight fast. Patients were instructed to rest at least 30 min before the extraction.

#### 2.2.1. Prolactin measurement

We used the CMIA technology two-step ImmunoAssay “CHEMIFLEX” (Ref. Architect Prolactin 7K76, Abbott Laboratories 65,205 Wiesbaden, Germany) to measure prolactin levels. The method has been standardized against the 3rd IRP WHO Reference Standard 84/500.

#### 2.2.2. Testosterone measurement

We used a solid-phase, competitive chemiluminescent enzyme immunoassay (Ref. IMMULITE 2000 Total Testosterone L2K2W2 Siemens Diagnostics) to measure testosterone levels. The assay is traceable to an internal standard, manufactured using qualified materials and measurement procedures.

### 2.3. Instruments

We administered a sociodemographic questionnaire to collect data on age, gender, marital status and education.

The Changes in Sexual Function Questionnaire (CSFQ) - 14 is a 14-item self-rated instrument that assesses behavior and/or problems in the three phases of the sexual response cycle: i.e., desire (items 2–6) (CSFQ Desire), arousal (items 7–9) (CSFQ Arousal), and orgasm (11–13) (CSFQ Orgasm). Items 10 and 14 are not specific to a phase of the sexual response cycle, and item 1 reflects pleasure and satisfaction. The 14 items were rated by the patient using a 5-point Likert scale of frequency (1 = never to 5 = every day/always) or intensity (1 = nothing to 5 = very much), except for items 10 and 14 for which 1 = every day/always and 5 = never. For all items, higher scores reflect higher sexual functioning (Clayton et al., 1997). This scale has been validated in Spanish (Bobes et al., 2000; Garcia-Portilla et al., 2011).

Prior to the analytical determination, patients were asked on their sexual functioning. Subsequently, they completed the CSFQ no later than 20 days after the analytical determination.

In order to assess symptom severity, we used the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al., 1987; Peralta and Cuesta, 1994). It consists on a semi-structured interview that assesses the schizophrenic syndrome through 30 items scored from 1 (absent) to 7 (extreme). We used the five-factor structure- according to Emsley et al. (2003)- and that has proved to be accurate in the assessment of patients with first episode psychosis; which includes: negative factor, disorganized factor, positive factor, excited factor and anxiety/depression factor.

### 2.3. Statistical analysis

All analyses were performed using SPSS version 23 (IBM Corp.Armonk, NY). Statistical significance was established at  $p = 0.05$ . The normality assumption in numeric variables was tested using Kolmogorov-Smirnov test. Means for independents samples (patients/controls and men/women) were compared through the Student's *t*-test. Categorical variables were compared between groups using chi-squared test. We used Pearson correlations to examine the relationship between hormones and sexual functioning and between symptoms and sexual functioning. Finally, a regression model was estimated, in order to know which variables have the most impact on sexual functioning.

Prolactin levels were normalized according to sex and age (adults vs. teenagers). Prolactin levels were first log-transformed and subsequently normalized according to the reference levels in our population and for each of the three defined groups: adult men, adult women and teenagers (14–17).

The mean log-transformed normative samples was calculated by calculating the mean of log-transformed upper and lower bounds of the reference range. The SD was calculated by dividing the range (upper minus lower bound) by 3.92.

The normalized value for each individual is calculated as the log-transformed prolactin levels minus the mean and divided by the SD of its corresponding group. This method has been used in previous studies (Ittig et al., 2017).The same procedure was followed to normalize testosterone levels in men, according to the reference levels in our population for the following age groups: 10–15, 16–40, 41–50, and >50 years old.

## 3. Results

### 3.1. Descriptors of the sample

The demographic characteristics of the sample are shown in Table 1.

### 3.2. Differences in sexual functioning between patients with first episode psychosis and healthy controls

Comparisons between sexual functioning in naïve patients with a first episode of psychosis and healthy controls, we found significantly better functioning in healthy controls than in patients as objectified with higher scores both in CSFQ total score (controls  $M = 50.4$ ,  $SD = 9.36$ ; patients  $M = 45.6$ ,  $SD = 12.3$ ;  $t(92.9) = 2.18$ ,  $p = 0.032$ ) and in CSFQ Desire (controls  $M = 15.5$ ,  $SD = 3.71$ ; patients  $M = 13.6$ ,  $SD = 4.97$ ;  $t(92.3) = 2.17$ ,  $p = 0.032$ )

**Table 1**  
Demographic characteristics of the patients and controls.

Sociodemographic variables		Patients	Control Subjects	Total Sample	p-value
Gender N (%)	Females	24 (35.3)	24 (48)	48	.165 <sup>a</sup>
	Males	44 (64.7)	26 (52)	79	
Marital status N (%)	Single	52 (77.6)	30 (61.3)	82	.016 <sup>a</sup>
	Married/	10 (14.9)	18 (36.7)	28	
	Living with a partner				
	Separated/	5 (7.5)	1(2)	6	
Years of education N (%)	5–8	10 (15.5)	0 (0)	10	< 0.001 <sup>a</sup>
	9–12	27 (41.5)	3 (6.1)	30	
	+ 12	28 (43)	46 (93.9)	74	
Age mean (SD)		24.4 (9.22)	27.9 (10.2)	25.9 (9.74)	.053 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Chi square.

<sup>b</sup> Student's *t*-test.

### 3.3. Differences in baseline prolactin and TST concentrations between first episode drug-naïve psychotic patients and healthy controls

There were differences in baseline normalized prolactin levels between first episode drug-naïve patients with FEP ( $M = 0.789$ ,  $SD = 1.51$ ) and healthy controls ( $M = 1.87$ ,  $SD = 2.10$ ),  $t(110) = 2.98$ ,  $p = 0.004$ ; but there were no significant differences in baseline TST levels between first episode drug-naïve men with psychosis ( $M = -0.672$ ,  $SD = 1.45$ ) and healthy men ( $M = -0.637$ ,  $SD = 1.72$ ),  $t(62) = -0.083$ ,  $p = 0.935$ .

### 3.4. Relationship between prolactin levels and sexual functioning in patients with a naïve first episode psychosis

We did not find any significant correlation between normalized prolactin and total CSFQ or any of its subscales, neither in the whole sample nor split by gender.

### 3.5. Relationship between testosterone and sexual functioning in male patients with a naïve first episode psychosis

We did not find any significant correlation between testosterone and total CSFQ or any of its subscales in male patients.

### 3.6. Relationship between DUP and sexual functioning in patients with a naïve first episode psychosis

The mean DUP in the patient population was 12.29 months ( $SD = 15.53$ ). We did not find associations between DUP and sexual functioning in patients with FEP.

### 3.7. Education and sexual functioning

We did not find differences between sexual functioning and academic background, neither in the whole sample, nor in patients or in controls.

### 3.8. Relationship between psychotic symptoms and sexual functioning in patients with a naïve first episode of psychosis

We calculated correlations between psychotic symptoms and sexual functioning, both for the total sample and as a function of gender. Results are displayed in Table 2.

**Table 2**  
Correlations between psychotic symptoms and sexual functioning in the total sample and split by gender.

		Males		Females	Total Sample
		Emsley_ Positive	Emsley_ Disorganized	Emsley_ Negative	Emsley_ Disorganized
CSFQ Total	N	29	29	16	45
	r	0.361	-0.449	0.420	-0.329
	p-value	0.054	0.015	0.105	0.027
CSFQ Arousal	N	29	29	16	45
	r	0.422	-0.517	-0.482	-0.329
	p-value	0.023	0.004	0.059	0.026
CSFQ Desire	N	29	29	16	45
	r	-0.403	-0.425	0.160	-0.329
	p-value	0.030	0.022	0.554	0.028
CSFQ Orgasm	N	29	29	16	45
	r	-0.27	-0.427	-0.548	-0.265
	p-value	0.155	0.021	0.028	0.078



**Table 3**  
CSFQ regression.

	Beta	t	p-value
Sex = female	-0.465	-3.189	<b>0.003</b>
Emsley negative scale	-0.010	-0.057	0.955
Emsley disorganised scale	-0.403	-2.194	<b>0.034</b>
Emsley positive scale	-0.111	-0.737	0.466

Beta; standardized coefficient.

### 3.9. Gender differences in psychotic symptoms and sexual functioning in patients with a naïve first episode of psychosis

As for gender differences in psychotic symptoms and sexual functioning, we found higher scores in male patients in the positive EMSLEY subscale (males  $M = 24.5$ ,  $SD = 5.68$ ; females  $M = 20.7$ ,  $SD = 5.83$ ;  $t(52) = 2.33$ ,  $p = 0.024$ ) and in the CSFQ Arousal (males  $M = 24.5$ ,  $SD = 5.68$ ; females  $M = 20.7$ ,  $SD = 5.83$ ;  $t(49) = 2.42$ ,  $p = 0.019$ ).

### 3.10. Evaluation of how sex and symptomatology could affect sexual function in naïve first episode of psychosis

We performed a regression model using total CSFQ as a dependent variable and sex, negative, positive and disorganized EMSLEY as covariates, which yielded sex ( $p = 0.003$ ) and disorganized EMSLEY ( $p = 0.034$ ) as significant covariates predictors ( $r^2 = 0.297$ ) (Table 3). Results show that women showed worse sexual functioning. Furthermore, we found a significant negative association between disorganized symptoms and sexual functioning.

## 4. Discussion

Answering to our first objective, we did find better sexual functioning in healthy controls than in naïve patients with a first episode of psychosis. The relevance of these results is significant since, to the best of our knowledge, this is the first study assessing sexual functioning in naïve patients with a first episode psychosis. Previous studies that have assessed sexual functioning in patients with schizophrenia without pharmacological treatment (Dembler-Stamm et al., 2018) found better sexual functioning in healthy controls.

We found differences in the baseline prolactin levels between the FEP group and healthy controls. These results are consistent with previous findings that overlap part of the sample with the present work (Del Cacho et al. 2019). Recent evidence (Albayrak et al., 2014; Garcia-Rizo et al., 2012; Petrikis et al., 2016; Riecher-Rösler et al., 2013; González-Blanco et al., 2016) has evidenced that even antipsychotic-naïve patients with FEP present higher concentrations of prolactin. Therefore, hyperprolactinemia and psychotic symptoms could be considered different manifestations of the acute onset of schizophrenia.

In patients, we did not find any significant correlations between sexual functioning and normalized prolactin. To the best of our knowledge, there are no other studies correlating sexual functioning and prolactin in first-episode psychosis in naïve patients. There have been studies in patients pharmacologically treated but results are controversial: One did not find any correlation between hyperprolactinemia and sexual functioning (Johansen et al., 2008), but some others have (Rettenbacher et al., 2010; Rubio et al., 2016). Our results are consistent with other authors' (Malik et al., 2011), that conclude that the available evidence cannot support higher levels of prolactin as the single cause of sexual dysfunction.

Previous studies have objectified an increase in sexual dysfunction in patients with psychosis under antipsychotic treatment (Malik et al., 2011; Montejo et al., 2010), which has frequently been associated to an increase in prolactin secondary to antipsychotic medication. Since the results of our study did not support a correlation between sexual

dysfunction and prolactin levels in naïve patients, we speculate that sexual dysfunction could be caused by other mechanisms than hyperprolactinemia. We speculate that other hormones, psycho-social and clinical factors could impact sexual functioning in first episode psychosis.

Testosterone is generally accepted by the medical community to be involved in the sexual response (Podlasek et al., 2016). Our results did not yield any significant correlations between testosterone and sexual functioning in males, results that are consistent with previous studies in healthy samples (Takayanagi et al., 2018). In contrast, a recent study (Theleritis et al., 2017) found evidence for an association between sexual dysfunction and low levels of testosterone in males with a first episode of psychosis. However, this study was not carried out in a naïve sample and therefore our results are not comparable.

It is worth noting that we did not find differences between sexual functioning and academic level in any of the conditions. This results contradict previous evidence in the general population (Eisenberg et al., 2010), suggesting that psychosocial differences influence sexual functioning.

We also tackled the issue of the relationship between symptoms and sexual functioning split by sex.

Previous studies have reported that the severity of sexual dysfunction is correlated with the severity of psychosis in patients with prodromic symptoms, either in first episode of psychosis or in non-pharmacologically treated patients with schizophrenia (Marques et al., 2012; Dembler Stamm et al., 2018). We found worse sexual functioning in patients with higher scores in Disorganized EMSLEY, therefore consistent with other studies.

When we split the sample by sex, we found different results in males and females. In male patients, worse sexual functioning was negatively correlated to disorganized and positive symptoms, in contrast to Ciocca et al., 2015, who did not find similar results. In contrast, female patients showed a negative correlation between sexual functioning and a higher score in negative symptoms. Our results are consistent with a study by Malik et al., 2011 that found that positive and negative predict lower libido.

Previous studies have affirmed that correlation between sexual dysfunction and psychopathological symptoms are gender-specific (Ciocca et al., 2015). According to our regression analysis, have more disorganized symptomatology and being woman could have a high influence in worse sexual dysfunction in patients with a first episode psychosis.

### 4.1. Limitations and conclusions

Our study has to be interpreted in the context of some limitations. One of our limitations is the low number of females included in the sample and the lack of control for the phase of the menstrual cycle.

Another limitation is that most of our patients are inpatients and therefore will probably display more severe psychopathology than outpatients. Our study did not evaluate past trauma or sexual abuse, which it is known for influencing sexual functioning.

Hormone levels were only measured once. Prolactin levels could have been altered by the stress of venepuncture.

As for strengths, we have excluded affective first episode psychosis, which could concur with alterations in sexuality as a consequence of maniac versus depressive episodes. The mean age of the patients was 24.44 years. The onset of the disease was at early adulthood for the vast majority of the patients, indicating that our data is representative of what is commonly understood as first-episode psychosis.

We can conclude that we have found evidence for better sexual functioning in controls than in patients with a first episode of psychosis. We could not confirm an association between prolactin or testosterone and sexual functioning. Prolactin does not seem to explain sexual dysfunction in first episode psychosis. However, disorganized symptomatology could be a relevant factor, as well as gender. Therefore, an

improvement in sexual function might be expected when addressing psychotic symptoms.

Our study is relevant in increasing the knowledge on sexual dysfunction in first episode psychosis. Further research should study this idea deeper and describe what other factors are influencing sexual dysfunction in first episode psychosis. Given the importance of a healthy sexual life in their quality of life, implementing new strategies to improve sexual dysfunction should be a priority on the disease management.

#### Author statement

We affirm that the manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; and that any discrepancies of the study as planned (and, if relevant, registered) have been explained.

All authors made substantial contributions to the conception and design of the work. NDC, ERA, JU designed the study. NDC, RVB, AB, DC and JU were involved in the acquisition and analysis of the data, and NDC, RVB, AB, JU in the interpretation of data for the work.

NDC, JU and RVB created the first draft of the word and all authors (NDC, AB, RVB, DC, ERA, DMS, MD and JU) were involved in the revision and completion for the work.

#### Funding

This study was supported by “Nivells de prolactina en pacients amb un primer episodi psicòtic sense tractament antipsicòtic previ. Relació amb efectes secundaris sexuals i reproductius. Estudi transversal i de seguiment als tres mesos” project, funded by Parc Sanitari Sant Joan de Déu (PSSJD) – Institut de Recerca Sant Joan de Déu.

PROFEP group: Usall J, Vila- Badia R, Butjosa A, Arranz B, Serra-Arumi C, Saenz- Navarrete G, Nuñez C, Casado A, Nuñez M, Pelaez T, Cuevas- Esteban J, Pardo M, Muñoz D, Dolz M, Diago M, Rubio - Abadal E, Teba S, Reidin J, Bonilla R, Soler A, Santos A, Bogas JL, Grases N, Saltó C, Sole L, Romans C, Lopez C, Barneda V, Iglesias M, Jane C, Alvarez M, Casali T, Morello G, Membrive P, Casado A, Ruiz E, Corominas M, Rodriguez MJ, Miñambres A, Riera- Lopez de Aguilera I, Abella M, Sibelo S, Pastrana N, Ahicart A, Bañuelos M, del Hoyo B, Cuñat O, Delisao Y, Colomer B, Ochoa S, Vives L, Pla MM, Cunill R, Ledesma Ipaguirre G.

#### Declaration of Competing Interest

All authors declare not to have any conflicts of interest that might be interpreted as influencing the content of the manuscript.

#### Acknowledgement

We thank all patients and volunteers who participated in the study as well as the referring specialists. We also would like to thank Parc Sanitari Sant Joan de Déu (PSSJD) – Institut de Recerca Sant Joan de Déu (IRSJD) for supporting the project.

#### References

Albayrak, Y., Beyazyüz, M., Beyazyüz, E., Kuloğlu, M., 2014. Increased serum prolactin levels in drug-naïve first-episode male patients with schizophrenia. *Nord. J. Psychiatry* 68 (5), 341–346.

Baggaley, M., 2008. Sexual dysfunction in schizophrenia: focus on recent evidence. *Hum. Psychopharmacol.* 23 (3), 201–209.

Bobes, J., Gonzalez, M.P., Rico-Villademoros, Bascaran MT, Sarasa, P., Clayton, A.F., 2000. Validation of the Spanish version of the changes in sexual functioning questionnaire (CSFQ). *J. Sex Marital Ther.* 26, 119–131.

Clayton, A.H., McGarvey, E.L., Clavet, G.J., 1997. The changes in sexual functioning questionnaire (CSFQ): development, reliability, and validity. *Psychopharmacol. Bull.* 33, 731–745.

Ciocca, G., Usall, J., Dolz, M., Limoncin, E., Gravina, G.L., Carosa, E., Sanchez, B., Barajas,

A., Baños, I., Huerta, E., Farreny, A., Franchi, C., Group, Genipe, Ochoa, S., 2015. Sexual dysfunctions in people with first-episode psychosis assessed according to a gender perspective. *Riv. Psichiatr.* 50 (5), 239–244.

Dembler-Stamm, T., Fiebig, J., Heinz, A., Gallinat, J., 2018. Sexual dysfunction in unmedicated patients with schizophrenia and in healthy controls. *Pharmacopsychiatry/Pharmacopsychiatry* 51 (6), 251–256.

Del Cacho, N., Butjosa, A., Badia, Vila, R., Cuadras, D., Kaplan, M., Rubio-Abadal, E., Pardo, M., Muñoz- Samons, D., Cuevas- Esteban, J., Saenz-Navarrete, G., PROFEP group, Usall, J., 2019. Prolactin levels in drug-naïve first episode nonaffective psychosis patients compared with healthy controls. *Sex Diff. Psych. Res.* 276, 218–222.

Eisenberg, M.L., Alan, Shindel, A.M., Smith, J.F., Breyer, B.N., Lipshultz, I.L., 2010. Socioeconomic, anthropomorphic, and demographic predictors of adult sexual activity in the United States: data from the national survey of family growth. *J. Sex. Med.* 7 (January), 50–58.

Emsley, R., Rabinowitz, J., Torremans, M., Schooler, N., Kapala, L., Davidson, M., McGorry, P., 2003. The factor structure for the positive and negative syndrome scale (PANSS) in recent-onset psychosis. *Schizophr. Res.* 61 (1), 47–57.

Fernandez-Egea, E., García-Rizo, C., Miller, B., Parellada, E., Justicia, A., Bernardo, M., Kirkpatrick, B., 2011. Testosterone in newly diagnosed, antipsychotic-naïve men with nonaffective psychosis: a test of the accelerated aging hypothesis. *Psychosom. Med.* 73 (8), 643–647.

García-Portilla, M.P., Saiz, P.A., Fonseca, E., Al-Halabi, S., Bobes-Bascaran, M.T., Arrojo, M., Benabarre, A., Goikolea, J.M., Sanchez, E., Sarramea, F., Bobes, J., 2011. Psychometric properties of the Spanish version of the changes in sexual functioning questionnaire short-form (CSFQ-14) in patients with severe mental disorders. *J. Sex Med.* 8 (5), 1371–1382.

García-Rizo, C., Fernandez-Egea, E., Oliveira, C., Justicia, A., Parellada, E., Bernardo, M., Kirkpatrick, B., 2012. Prolactin concentrations in newly diagnosed, antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis. *Schizophr. Res.* 134 (1), 16–19.

Gonzalez-Blanco, L., Greenhalgh, A.M.D., García-Rizo, C., Fernandez-Egea, E., Miller, B.M., Kirkpatrick, B., 2016. Prolactin concentrations in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia and related disorders: A meta-analysis. *Schizophr Res* 174, 156–160.

Howes, O.D., Wheeler, M.J., Pilowsky, L.S., ... 2007. Sexual function and gonadal hormones in patients taking antipsychotic treatment for schizophrenia or schizoaffective disorder. *J. Clin. Psychiatry* 68, 361–367.

Ittig, S., Studerus, E., Heitz, U., Menghini-Müller, S., Beck, K., Egloff, L., ... Riecher-Rössler, A., 2017. Sex differences in prolactin levels in emerging psychosis: indication for enhanced stress reactivity in women. *Schizophr. Res.* 187, 111–116.

Johansen, E., Kroken, R.A., Abaza, M., ... 2008. Antipsychotic induced hyperprolactinemia: a cross sectional survey. *J. Clin. Psychopharmacol.* 28, 686–690.

Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13, 261–276.

Malik, P., Kemmler, G., Hummer, M., Riecher - Rössler, A., Kahn, R.S., Fleischhacker, W.W., EUFEST Study Group, 2011. Sexual dysfunction in first episode schizophrenia patients. *J. Clin. Psychopharmacol.* 31, 274–280.

Marques, T.R., Smith, S., Bonaccorso, S., Gaughran, F., Koliakou, A., Dazzan, P., ... Howes, O.D., 2012. Sexual dysfunction in people with prodromal or first-episode psychosis. *Br. J. Psychiatry* 201 (2), 131–136.

Montejo, A.L., Majadas, S., Rico-Villademoros, F., Llorca, G., De La Gándara, J., Franco, M., Martín-Carrasco, M., Aguera, L., Prieto, N., 2010. Frequency of sexual dysfunction in patients with a psychotic disorder receiving antipsychotics. *J. Sex Med.* 7 (10), 3404–3413 Oct.

Peralta Martin, V., Cuesta Zorita, M., 1994. validation of positive and negative symptom scale (PANSS) in a sample of Spanish schizophrenia patients. *Actas Luso Esp. Neurol. Psiquiatr. Cienc. Afines* 2, 171–177.

Petrikis, P., Tigas, S., Tzallas, A.T., Archimandriti, D.T., Skapinakis, P., Mavreas, V., 2016. Prolactin levels in drug-naïve patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 20, 165–169.

Podlasek, C.A., Mulhall, J., Davies, K., Wingard, C.J., Hannan, J.L., Bivalacqua, T.J., Musicki, B., Khera, M., González-Cadavid, N.F., Burnett, A.L., 2016. Translational perspective on the role of testosterone in sexual function and dysfunction. *J. Sex Med.* 13 (8), 1183–1198.

Rettenbacher, M.A., Hofer, A., Ebenbichler, C., Baumgartner, S., Edlinger, M., Engl, J., ... Fleischhacker, W.W., 2010. Prolactin levels and sexual adverse effects in patients with schizophrenia during antipsychotic treatment. *J. Clin. Psychopharmacol.* 30 (6), 711–715.

Riecher-Rössler, A., Rybakowsky, J.K., Pflueger, M.O., Beyrau, R., Kahn, R.S., Malik, P., Fleischhacker, W.W., the EUFEST Study Group., 2013. Hyperprolactinemia in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis. *Psychol Med* 43, 2571–2582.

Rubio-Abadal, E., Del Cacho, N., Saenz-Navarrete, G., Arranz, B., Cambra, R.-M., Cuadras, D., ... PROLACT Group., 2016. How hyperprolactinemia affects sexual function in patients under antipsychotic treatment. *J. Clin. Psychopharmacol.* 36 (5), 422–428.

Takayanagi, A., Kobayashi, K., Fukuta, F., Tabata, H., Matsuki, M., Matsuda, Y., Masumori, N., 2018. Longitudinal changes of free testosterone levels and sexual function in Japanese men evaluating two cross-sectional community- based studies. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 109 (1), 20–24.

Thelertis, C., Bonaccorso, S., Habib, N., Stahl, D., Gaughran, F., Vitoratou, S., ... Smith, S., 2017. Sexual dysfunction and central obesity in patients with first episode psychosis. *Eur. Psychiatry* 42, 1–7.

Van Bruggen, M., Van Amelsvoort, T., Wouters, L., Dingemans, P., de Haan, L., Linszen, D., 2009. Sexual dysfunction and hormonal changes in first episode psychosis patients on olanzapine or risperidone. *Psychoneuroendocr* 34 (7), 989–995.

## 5. Discussió

En els darrers anys, s'ha estat ampliant l'estudi dels nivells de prolactina en les persones que pateixen un PEP-SAP, mostra d'això es una metanàlisi recent que s'ha realitzat (78) i a la que ha aportat dades un dels articles de la present tesi doctoral. Es considera rellevant aportar resultats que puguin ajudar a conèixer millor l'etiopatogènia dels PEP.

Per una altra banda, l'estudi dels factors que poden influir en el funcionament sexual de les persones que pateixen un PEP, pot ajudar a prevenir la DS en aquesta població i també pot ajudar a fer un millor tractament de la DS en el cas de que aparegui, millorant la qualitat de vida d'aquestes persones.

La present tesi doctoral, aporta dades que ens poden ajudar a conèixer millor l'etiopatogènia dels PEP i els resultats obtinguts ens orienten a realitzar algunes recomanacions pràctiques i perspectives clíniques.

Un dels resultats de la present tesi doctoral es que s'han objectivat, de forma significativa, uns nivells més elevats de PRL en les persones que pateixen un PEP-SAP versus les persones controls sanes, resultats que ja s'havien objectivat en una metanàlisi prèvia (38) i en una més recent en la que esta inclòs l'estudi de la present tesi doctoral (78).

En el nostre estudi es van detectar nivells més elevats de prolactina en persones que patien un PEP SAP respecte les persones control sanes després de realitzar una correcció per edat, consum de THC, nivells de TSH basals i Escala d'estrès percebut; altres estudis no realitzen aquesta correcció, pel que es desconeix si els seus resultats poden estar influïts per aquestes variables.

En el nostre estudi també s'estudien diferències entre els dos grups pel que fa a IMC i tabaquisme. En aquest punt cal citar que una de les limitacions de la metanàlisi d'Aymerich et al 2023 (78) és que degut a la falta de dades, no poden abordar l'efecte d'algunes variables d'interès sobre els nivells de prolactina donat que en la majoria del estudis inclosos, aparellen a les persones que pateixen un PEP-SAP i a les persones

control sanes sense tenir en compte aquestes variables. En el nostre estudi si que s' han descrit aquestes variables.

Com s' ha explicat anteriorment a la introducció, hi ha múltiples hipòtesis que intenten explicar aquest augment de PRL en persones que pateixen un PEP-SAP, amb poques dades concloents. En resum, s' ha citat que tant la inflamació com una desregulació en el sistema serotoninèrgic podria contribuir a la hiperprolactinèmia observada en persones que pateixen un PEP-SAP (80-81). Altres factors que hi podrien contribuir podrien ser una senyalització disminuïda de la dopamina a les vies tuberoinfundibulars o que l' estrès induís hiperprolactinèmia i que l' augment dopaminèrgic que es produeix a la psicosis, com a mínim parcialment, un mecanisme per regular a la baixa la PRL (80, 83,84). De totes aquestes hipòtesis, en el nostre estudi s' ha estudiat el possible paper de l' estrès percebut en l' elevació de la prolactina objectivant-se un augment d' estrès percebut en la mostra de persones ateses vs controls ( coincidint amb estudis previs i posteriors (82, 84, 86) . No obstant, no s' objectiva una correlació significativa entre l' escala d' estrès percebut i la prolactina normalitzada ni en la mostra total, ni en la submostra de persones que pateixen un PEP-SAP ni en la de persones control sanes. Resultats semblants es varen objectivar a l' estudi de Studerus et al. 2021 (82) i Lally et al 2017 (87) on tampoc es va trobar relació entre l' escala d' estrès percebut i els nivells de prolactina en persones que patien un PEP-SAP.

Cal tenir en compte que en el nostre estudi quan analitzem un marcador hormonal d' estrès (cortisol) no detectem diferències significatives entre les persones que pateixen un PEP-SAP i les persones control sanes, resultats que coincideixen amb l' objectivat a la metanàlisi d' Aymerich et al. 2023 (78) on no es troben diferències estadísticament significatives en els nivells de cortisol entre les persones que pateixen un PEP-SAP i les persones control sanes.

Així doncs, coincidim amb Studerus et al. 2021 (82) que conclou que les dades existents semblen no donar suport a la suposició que l' augment dels nivells de PRL observats freqüentment en les persones que pateixen un PEP-SAP siguin deguts a l' estrès percebut.

Pel que fa a l'avaluació de diferències de sexe, en el nostre estudi no s' objectiven diferències significatives en els nivells de PRL entre homes i dones ni en les persones que pateixen un PEP-SAP ni en les persones control sanes i cal tenir en compte que en el nostre estudi s' han normalitzat els nivells de PRL per edat i sexe, fet que no s' ha fet en tots els estudis anteriors. Com s' ha comentat anteriorment, els resultats de l' article de la present tesi doctoral han aportat dades sobre diferències de sexe a la metanàlisi d' Aymerich et al. 2023 (78) que conclou que les diferències entre sexes pel que fa als nivells de PRL en les persones que pateixen un PEP-SAP i les persones control sanes no varen ser estadísticament significatives.

Pel que fa al funcionament sexual, en el nostre estudi objectivem un millor funcionament sexual en les persones control sanes que en les persones que pateixen un PEP-SAP i coincidim amb altres autors (130) que citen que és possible que diversos factors contribueixin a aquest fet, incloent el procés de la pròpia malaltia.

S' ha citat que un dels factors que poden influir en el funcionament sexual de les persones que pateixen un PEP són els nivells de prolactina. En el nostre estudi no objectivem cap correlació significativa entre la PRL normalitzada i les escales de funcionament sexual. Així, els resultats del nostre estudi donen suport a la idea que el mal funcionament sexual objectivat en les persones que pateixen un PEP-SAP podria ser degut a altres mecanismes diferents a la hiperprolactinèmia. Donat que no s' han trobat en la literatura altres estudis que correlacionin nivells de PRL i funcionament sexual en persones que pateixen un PEP-SAP, considerem que calen més estudis que avaluïn el paper de la PRL en el funcionament sexual d' aquestes persones.

Una altra de les hormones que pot influir en el funcionament sexual és la TST, raó per la qual també s' ha estudiat en la present tesi doctoral. Excloent l' article de la present tesi doctoral, només s' ha trobat en la literatura un altre estudi que avaluï l' associació entre el funcionament sexual i els nivells de TST en una mostra d' homes PEP-SAP o que no estaven rebent tractament antipsicòtic (130) , i aquest obté els mateixos resultats que l' article de la present tesi doctoral, no trobant associació entre la DS i els nivells de TST. Aquests mateixos resultats també s' han objectivat en població sana (197). En contrast amb aquests resultats, com s' ha citat a l' introducció, en un estudi del 2017 es va trobar que nivells baixos de TST prediuen DS en homes que pateixen un PEP

(198) , però en aquest estudi estaven rebent tractament antipsicòtic pel que aquests resultats no són comparables.

Entre les causes que també podrien explicar un mal funcionament sexual en persones que pateixen un PEP-SAP també s' han de considerar factors psicopatològics.

En el nostre estudi s' objectiva que la simptomatologia desorganitzada s' associa amb un pitjor funcionament sexual general. Així, semblaria que la simptomatologia desorganitzada podria ser un factor a tenir en compte en el funcionament sexual de les persones que pateixen un PEP-SAP en la línia de l' influència intrínseca que podria tenir la pròpia psicosi en el funcionament sexual. Altres estudis també havien objectivat que la gravetat de la psicosi es correlaciona amb la DS en persones que pateixen símptomes prodròmics, un PEP-SAP o persones amb esquizofrènia sense tractament antipsicòtic (, 166-167,186). Segons una revisió sistemàtica recent que avalua l' impacte de la psicosi en el funcionament sexual (140) els símptomes negatius i generals (inclosa la depressió) tenien una associació més significativa amb la DS que els símptomes positius. Coincidim amb aquests mateixos autors, (140) que citen que la relació entre simptomatologia psicòtica i el funcionament sexual podria suggerir que presenten etiologies comunes tant a nivell psicosocial com neurobiològic.

Hi ha pocs estudis que avaluïn la relació entre simptomatologia psicòtica i disfuncions sexuals en persones que pateixen un PEP, sobretot des d' una perspectiva de gènere. En el nostre estudi, les dones que pateixen un PEP-SAP presenten un pitjor funcionament sexual que els homes, resultats que contrasten amb l' objectivat a l' estudi de Marques et al. 2012 (167) i Bitter et al. 2005 (183) on no s' objectiven diferències en el funcionament sexual entre homes i dones.

Pel que fa a diferències de sexe en la relació entre simptomatologia psicòtica i funcionament sexual, en les dones, trobem una correlació negativa entre el funcionament sexual i una major puntuació en la simptomatologia negativa, resultats que coincideixen amb l' objectivat a l' estudi de Malik et al.2011 (96) on símptomes negatius, però en aquest cas també positius, prediuen una menor libido. En l' estudi de Ciocca et al. 2015 (148) la sexualitat esta més vinculada a l' estat psicopatològic en les dones que en els homes. Així, en aquest darrer estudi, no s' objectiva una correlació entre DS i

psicopatologia en homes. En contrast amb l' objectivat per aquest darrer autor, en l' estudi de la present tesi doctoral, el funcionament sexual (variables de desig i orgasme) es correlaciona negativament amb la simptomatologia desorganitzada i la positiva i no es correlaciona amb la negativa. En altres estudis realitzats en homes que pateixen psicosi ( 166,130) la simptomatologia negativa si que s' ha correlacionat amb disfunció erèctil, disfunció orgàsmica o desig sexual.

Segons els resultats del nostre estudi semblaria que homes i dones presenten diferències en la relació entre funcionament sexual i simptomatologia psicòtica, en aquest sentit, en una revisió sistemàtica recent que avalua la influència de la psicosi en la sexualitat en persones que pateixen psicosis i no prenen medicació (140), cita que els resultats de la influència del sexe no són concloents, pel que es considera que calen més investigacions que l' avaluin.

Alguns estudis han relacionat la DUP amb el funcionament sexual en homes que pateixen un PEP-SAP, concretament a l' estudi de Gaber et al. 2020 (149) s' objectiva que una major duració de la DUP condueix a una major incidència de disfunció erèctil i a l' estudi de Sabry et al. 2017 (166) la DUP s' associa també amb puntuacions més baixes en erecció peniana i orgasme. En la present tesis doctoral s' ha considerat d' interès valorar també aquesta variable i no s' objectiva correlació entre la DUP i el funcionament sexual en persones que pateixen un PEP-SAP.

En la població general s' ha trobat que les diferències psicosocials influencien en el funcionament sexual (204). En el nostre estudi, en les persones que pateixen un PEP-SAP, no es troben diferències entre el funcionament sexual i el nivell acadèmic, en cap de les condicions; caldria continuar investigant en el paper dels factors psicosocials en el funcionament sexual de les persones que pateixen un PEP.

Un cop feta la discussió dels resultats, es plantegen algunes recomanacions pràctiques i perspectives clíniques.

Considerem que seria d' utilitat avaluar els nivells de PRL a l' inici del tractament ( i si fos possible millor prèviament a l' inici d' aquest) donat que coincidim amb Riecher Rössler et al. 2013 (80) que si es detecten nivells elevats de PRL en persones que pateixen un PEP-SAP, caldria iniciar neurolèptics que augmentessin poc aquesta

hormona, com l' aripiprazol. De fet, en una revisió sistemàtica i metanàlisi recent (205) es suggereix que l' adició d' aripiprazol en termes dels nivells d' evidència seria la primera opció a considerar per disminuir les concentracions de prolactina en persones que pateixen esquizofrènia i hiperprolactinèmia. La hiperprolactinèmia s' ha de tractar, donats els efectes secundaris que es coneix que ocasiona, entre els que s' han citat galactorrea, irregularitats menstruals, infertilitat, hirsutisme, acne, osteopènia, osteroporosi i alguns tipus de càncer.

Per una altra banda considerem que el funcionament sexual ha de ser una àrea que sempre s' ha d' avaluar en la practica clínica habitual en les persones que pateixen un PEP. Com s' ha citat a la introducció, s' ha descrit per part d' alguns/es professionals reticències a parlar de sexualitat en les consultes; es considera important que el personal assistencial disposi d' informació sobre sexualitat i salut mental, ja que probablement si es disposa de més coneixements en aquest àmbit s' estarà més disposat a tractar aquest tema amb les persones ateses. També, per suposat, es considera molt important treballar el vincle amb la persona atesa, perquè es senti còmoda i amb confiança d' expressar les seves inquietuds o preocupacions.

El personal assistencial s' ha de mostrar receptiu a parlar de sexualitat i ha d' intervenir en el cas que es detecti DS, donats els beneficis per a la salut d' un bon funcionament sexual. Un estudi que comparava la vida sexual en persones que pateixen psicosi i persones control sanes va trobar que l' activitat sexual millorava l' autoestima, els sentiments d' acceptació, el son, l' ansietat i l' estat d' ànim en les persones que patien psicosi de forma similar que en les persones control sanes (132, 206). Coincidim amb Ravichandran et al. 2019 (130) que seria d' utilitat realitzar una avaluació del funcionament sexual a l' inici del tractament, ja que això ens ajudaria a poder establir les relacions multidireccionals entre psicopatologia, els efectes secundaris de la medicació antipsicòtica i la sexualitat. En el moment en que una persona refereixi un mal funcionament sexual, caldria tenir en compte les hormones sexuals, factors psicosocials i clínics que poden influir en el funcionament sexual per a dur a terme un tractament adequat.

Segons el resultat d' un dels articles de la present tesi doctoral, tant la simptomatologia desorganitzada com el ser dona, poden influir en un pitjor funcionament sexual en persones que pateixen un PEP- SAP, per tant, a nivell clínic, segons els resultats del



nostre estudi, al tractar els símptomes psicòtics s' hauria d' esperar una millora en el funcionament sexual. En aquest punt, caldria tenir en compte que tot i que se sap que la majoria dels antipsicòtics poden produir DS, no tots la produeixen per igual i aquestes diferències poden ser molt importants de cara a l' administració del tractament antipsicòtic a les persones que pateixen un PEP. Així, la decisió d' administrar un determinat antipsicòtic s' ha de basar en la seva eficàcia, tolerància i acceptació dels seus possibles efectes adversos per part de la persona atesa. Coincidim amb Montejo et al. 2018 (132) que considera que els tractaments amb menys efectes sexuals secundaris han de considerar-se com a possibles opcions de primera línia en persones que pateixen malalties mentals greus i també caldria considerar la menor dosi eficaç per intentar minimitzar o evitar efectes secundaris. A l' hora d' abordar un mal funcionament sexual en persones que pateixen un PEP no cal oblidar que millorar l' estil de vida es una necessitat, ja que no només milloraria la salut sexual i física, sinó que també tindria efectes beneficiosos sobre la mortalitat (207-208).

Es considera que donada la importància de la sexualitat en la qualitat de vida, la implementació de noves estratègies per a millorar la DS en les persones que pateixen un PEP hauria de ser una prioritat.

### Fortaleses i Limitacions

La present tesis doctoral presenta fortalezes, però també s' ha d' avaluar en el context de certes limitacions.

### Fortaleses

Els dos articles de la present tesi doctoral formen part d' un estudi en el que s' inclouen persones que pateixen un PEP i que no han rebut tractament antipsicòtic previ, el que ens permet excloure l' efecte que tenen els antipsicòtics en els nivells de PRL i el funcionament sexual.

No s' han trobat en la literatura altres estudis que avaluin la relació entre funcionament sexual i nivells de prolactina en persones que han patit un PEP i no han rebut tractament antipsicòtic previ.

L' edat mitjana de les persones amb PEP-NA incloses a l' estudi es de 24.61 anys i 24.44 anys respectivament. En la nostra mostra, l' inici de la psicosi es produeix a l' inici de l'

edat adulta, sent representatiu del que succeix en l' esquizofrènia i els trastorns afins que acostumen a iniciar-se desde mitjans de l' adolescència fins als primers anys de l' edat adulta.

Una altra de les fortaleeses és que s' han exclòs persones que pateixen un PEP amb simptomatologia afectiva, que podrien presentar alteracions en la sexualitat com a conseqüència de trobar-se en una fase maniaca o depressiva.

### Limitacions

Pel que fa referència a la mida de les mostres:

Es considera que la mida de la mostra potser es massa petita per a poder identificar diferències de sexe en l' elevació de la prolactina en les persones que presenten un PEP-SAP. També es considera una limitació el baix nombre de dones que pateixen un PEP-SAP incloses a l' article que avalua el funcionament sexual en persones que pateixen un PEP.

Pel que fa referència a les característiques de les mostres:

En l' estudi, la gran majoria de les persones que pateixen un PEP han requerit ingrés hospitalari i probablement tindran una major gravetat que les persones amb PEP que fan seguiment ambulatori, el que també pot ser una limitació.

També, com en gran part dels estudis, pot ser que es produeixi el biaix de selecció que ens indica que les persones que accepten participar en un estudi poden ser diferents a les persones que no volen participar en recerca.

Pel que fa referència als instruments de mesura:

La determinació dels nivells hormonals només es realitza una vegada i els nivells de PRL podrien estar alterats per l' stres de la venopunció.

Una altra limitació pot ser que quan es determinen els nivells de prolactina, en les dones no es controla per la fase del cicle menstrual i se sap que la secreció de prolactina depèn, en part, de la fase del cicle menstrual.

Es realitza una mesura de cortisol en sang i es valora que potser hi ha altres formes d'avaluar millor el cortisol com a marcador hormonal d'estrès (mitjançant corba de cortisol, determinació de cortisol en saliva...).

Pel que fa referència a les variables avaluades:

En la present tesis doctoral no s'han tingut en compte possibles experiències de trauma o abús sexual que poden haver influït en el funcionament sexual de les persones incloses i tampoc s'han tingut en compte la possible influència de factors culturals - religiosos i sociodemogràfics (a excepció del nivell d'estudis).

No s'avalua la simptomatologia depressiva que en alguns estudis s'ha citat que pot tenir un paper en la patogènesi de la DS en els trastorns psicòtics.

### **Línies de futur**

En primer lloc, amb les dades de les que es disposa a l'estudi amb el que s'han realitzat els dos articles de la present tesis doctoral, es podria continuar realitzant recerca sobre el funcionament sexual en les persones que pateixen un PEP. Donat que és un estudi que realitza diverses avaluacions a les persones que pateixen un PEP a nivell basal, als 3, 6, 12 mesos i anualment fins als 5 anys des del debut de la malaltia, es podrien obtenir les dades de funcionament sexual a l'any de l'inici del PEP, comparar-les amb el funcionament sexual a nivell basal i estudiar quines variables podrien influir en la funció sexual (edat, sexe, medicació, nivells de prolactina, antecedents de trauma infantil o simptomatologia psicòtica).

En segon lloc, es considera que caldria continuar investigant els nivells de prolactina en les persones amb estats mentals d'alt risc o amb símptomes prodròmics. Com cita Aymerich et al. 2023 (78), seria interessant continuar estudiant si la mesura de la prolactina en aquestes persones, pot ser un biomarcador de malaltia rellevant.

En tercer lloc, citar que calen més investigacions per comprendre la complexa fisiopatologia del funcionament sexual en les persones amb PEP. La DS que pateixen

aquestes persones probablement té un origen multifactorial i és important investigar els patomecanismes subjacents que la causen. Serien necessaris més estudis longitudinals que avaluïn el funcionament sexual en persones que pateixen un PEP, abans i després d' iniciar el tractament antipsicòtic, per continuar estudiant el paper d' aquests fàrmacs en la sexualitat, donat que sovint en la literatura se'ls hi atribueix la principal causalitat de la DS en les persones que reben tractament antipsicòtic. Aquest tipus d' estudis podrien ajudar a diferenciar entre els aspectes de la sexualitat inherents al diagnòstic versus els efectes secundaris a la medicació. En els estudis longitudinals també caldria ampliar l' estudi d' altres factors que poden influir en la sexualitat com poden ser els símptomes psicopatològics de la malaltia o altres hormones com la testosterona, antecedents d' abús sexual infantil, símptomes cognitius, consum de tòxics, factors socioculturals i psicosocials.

Per últim seria molt interessant i útil a nivell clínic poder realitzar estudis que avaluïn l' efectivitat de tractaments específics per a la DS en persones que pateixen un PEP. Es podria ampliar l' estudi de possibles tractaments farmacològics per a la DS en aquesta població, així com també es podria ampliar l' estudi del tractament psicològic (CBT, MBCT, teràpia sexual o teràpia de parella), la psicoeducació o les intervencions psicosocials sobre la DS.

Pel que fa al tractament psicològic segons un article de revisió recent (143) un cop optimitzat el tractament psicofarmacològic, es poden realitzar teràpies psicològiques per a la disfunció sexual. Aquesta mateixa autora cita que les persones que pateixen malalties psicòtiques tenen probabilitats de patir un deteriorament cognitiu, pel que poden no ser capaces de dur a terme una teràpia cognitivo- conductual o teràpia sexual, sinó que requereixen un tractament psicològic de suport. Es considera que seria d' interès ampliar l' estudi en aquest àmbit.

## 6. Conclusions

Les principals conclusions dels 2 articles que componen la present tesis doctoral son:

1. Els nivells plasmàtics de prolactina són més elevats en persones amb un primer episodi psicòtic no afectiu que no han rebut tractament antipsicòtic previ independentment de l' edat, el consum de THC, els nivells de TSH basals i l' Escala d' Estrès Percebut.
2. No hi ha diferències de sexe en els nivells basals de prolactina ni en persones que pateixen un primer episodi psicòtic no afectiu i que no han rebut tractament antipsicòtic previ ni en persones control sanes.
3. No hi ha relació entre els nivells de prolactina i el funcionament sexual en les persones que pateixen un primer episodi psicòtic no afectiu i no han rebut tractament antipsicòtic previ.
4. Les persones que pateixen un primer episodi psicòtic no afectiu i que no han rebut tractament antipsicòtic previ tenen un pitjor funcionament sexual que les persones control sanes. La simptomatologia desorganitzada i el fet de ser dona son variables predictores d' un pitjor funcionament sexual en les persones amb un primer episodi psicòtic no afectiu i que no han rebut tractament antipsicòtic previ.

## 7. Bibliografía

1. Hidalgo-Figueroa M, Salazar A, Romero-Lopez-Alberca C, MacDowel KS, Garcia-Bueno B, Bioque M et al . The Influence of Oxytocin and Prolactin During a First Episode of Psychosis: The Implication of Sex Differences, Clinical Features, and Cognitive Performance. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2022; 25 (8): 666-677.
2. Peralta V, Moreno-Izco L, García de Jalón E, Sánchez-Torres AM, Janda L, Peralta D et al. Prospective long-term cohort study of subjects with first-episode psychosis examining eight major outcome domains and their predictors: study protocol. *Front Psychiatry*. 2021; 12:1–12.
3. Skikic M, Arriola JA. First Episode Psychosis Medical Workup: Evidence-Informed Recommendations and Introduction to a Clinically Guided Approach. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. Jan 2020;29(1): 15-28.doi: 10.1016/j.chc.2019.08.010.
4. Goh C, Agius M. The stress-vulnerability model how does stress impact on mental illness at the level of the brain and what are the consequences? *Psychiatr Danub*. 2010;22(2):198- 202.
5. Van Os J, Kenis G, Rutten BPF. The environment and schizophrenia. *Nature*. 11 nov 2010;468(7321):203-12.
6. Albin K, Albin C, Jeffries CD, Perkins DO. Clinical Recognition of First Episode Psychosis. *J Adolesc Health*. Sep 2021;69(3):457-464. doi: 10.1016/j.jadohealth.2020.12.138. Epub 2021 Apr 10.
7. Ortega L, Montalvo I, Monseny R, Vilella E, Labad J. Perceived stress mediates the relationship between social adaptation and quality of life in individuals at ultra high risk of psychosis. *Early Interv Psychiatry*. 2019; 13(6):1447-1454. doi:10.1111/eip.12791.
8. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview. *World Psychiatry*. 2017;16:251–65. doi: 10.1002/wps.20446.
9. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. *Schizophr Res Treatment*. 2012;19. doi:10.1155/2012/916198.

10. Białek M, Zaremba P, Borowicz KK, Czuczwar SJ. Neuroprotective role of testosterone in the nervous system. *Polish J Pharmacol.* 2004; 56:509–518.
11. Bergemann N, Parzer P, Runnebaum B, Resch F, Mundt C. Estrogen, menstrual cycle phases, and psychopathology in women suffering from schizophrenia. *Psychol Med.* 2007; 37:1427.
12. Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Fonseca E, Al-Halabi S, Bobes-Bascaran MT, Arrojo M et al. Psychometric Properties of the Spanish Version of the Changes in Sexual Functioning Questionnaire Short-Form (CSFQ-14) in Patients with Severe Mental Disorders. *J Sex Med.* May 2011; 8(5), 1371–1382. doi:10.1111/j.1743-6109.2010.02043.
13. Petrikis P, Tigas S, Tzallas AT, Karampas A, Papadopoulos I, Petros Skapinakis P. Sex hormone levels in drug-naïve, first-episode patients with psychosis. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2020 Mar;24(1):20-24. DOI: 10.1080/13651501.2019.1699117.
14. Fernandez- Egea E, Garcia- Rizo C, Millan B, Parellada E, Justicia A, Bernardo M. Testosterone in Newly Diagnosed, Antipsychotic-Naive Men With Nonaffective Psychosis: A Test of the Accelerated Aging Hypothesis. *Psychosom Med.* 2011; 73:643Y647.
15. Reed S. First-episode psychosis: a literature review. *Int J Ment Health Nurs.* Apr 2008;17(2):85-91. doi: 10.1111/j.1447-0349.2008.00515.x.
16. Malla AK, Norman RM, Joober,R. First-episode psychosis, early intervention, and outcome: What have we learned? *Can J Psychiatry.* 2005; 50 (14), 881–891.
17. Payne J, Malla A, Norman R, Windell D, Brown N. Status of first episode psychosis patients presenting for routine care in a defined catchment area. *Can J Psychiatry.* 2006;51 (1), 42–47.
18. Newcomer JW, Hennekens CH. Severe mental illness and risk of cardiovascular disease. *JAMA.* 2007 Oct; 17;298(15):1794-6. doi: 10.1001/jama.298.15.1794 <https://doi.org/10.1001/jama.298.15.1794>.
19. Kucukgoncu S, Kosir U, Zhou E, Sullivan E, Srihari VH, Tek C. Glucose metabolism dysregulation at the onset of mental illness is not limited to first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Early Interv Psychiatry.* 2019 Oct;13(5):1021-1031. doi: 10.1111/eip.12749. Epub 2018 Oct 2.

20. Smith J, Griffiths LA, Band M and Horne D. Cardiometabolic Risk in First Episode Psychosis Patients. *Front. Endocrinol.* 2020; 11:564240. doi: 10.3389/fendo.2020.564240.
21. Dorney K, Murphy M. Recommendations for the medical work-up of first episode psychosis, including specific relevance to Indigenous Australians: A narrative review. *Early Interv Psychiatry.* 2021 Jun;15(3):423-438. doi: 10.1111/eip.12980. Epub 2020 Jun 15.
22. Üçok A, İncesu C, Aker T, Erkoç S. Sexual dysfunction in patients with schizophrenia on antipsychotic medication. *Eur Psychiatry.* 2007; Jul;22(5):328-33. doi: 10.1016/j.eurpsy.2007.01.00
23. Consens per a la millora de l'atenció a les persones amb Trastorn Psicòtic Incipient. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Pla de salut mental i adiccions. Estratègies 2017-2020.
24. Peuskens J. A Literature review of prolactin in schizophrenia. *AstraZenica,* 1998 (July).
25. Sinha YN. Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. *Endocr Rev.* 1995;16:354–69.
26. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. *Physiol. Rev.* 2000; 80, 1523-1631.
27. González-Rodríguez A, Labad J, Seeman MV. Antipsychotic-induced Hyperprolactinemia in aging populations: Prevalence, implications, prevention and management. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2020 Jul 13;101:109941.
28. Besnard I, Auclair V, Callery G, Gabriel-Bordenave C, Roberge C. Hyperprolactinémies induites par les antipsychotiques : physiopathologie, clinique et surveillance. *L'Encéphale.* 2014; 40(1), 86–94. doi:10.1016/j.encep.2012.03.002.
29. Radnai B, Mravec B, Bodna'r I, Kubovcakova L, Fekete M.I., Nagy GM. et al. Pivotal role of an endogenous tetrahydroisoquinoline, salsinol, in stress-and suckling-induced release of prolactin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004; 1018, 183–191 Jun.
30. Roelfsema F, Hanno P, Keenan D, Veldhuis JD, Atkin SL. Prolactin Secretion in Healthy Adults Is Determined by Gender, Age and Body Mass Index. 2012; *PLoS ONE*, 7(2), e31305–. doi:10.1371/journal.pone.0031305.



31. Christian HC, Chapman LP, Morris JF. Thyrotrophin-releasing hormone, vasoactive intestinal peptide, prolactin-releasing peptide and dopamine regulation of prolactin secretion by different lactotroph morphological subtypes in the rat. *J. Neuroendocrinol.* 2007; 19 (8), 605–613. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2007.01567.x>.
32. Fitzgerald P, Dinan TG. Prolactin and dopamine: what is the connection? A review article. *J. Psychopharmacol.* 2008; 22 (Suppl), 12–19. <https://doi.org/10.1177/0269216307087148>.
33. Veldhuis JD, Johnson L. Operating characteristics of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in men; circadian, ultradian and pulsatile release of prolactin and its temporal coupling with luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67:116–123.
34. Prabhakar VK, Davis JR. Hyperprolactinaemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008; 22:341–53.
35. Ignacak A, Kasztelnik M, Sliwa T. Prolactin – not only lactotrophin. A “new” view of the “old” hormone. *J Physiol Pharmacol.* 2012; 63:435–43.
36. Matalliotakis M, Koliarakis I, Matalliotaki C, Trivli A, Hatzidaki E. Clinical manifestations, evaluation and management of hyperprolactinemia in adolescent and young girls: a brief review. *Acta Biomed* 2019 Jan 23;90(1): 149-157.doi: 10.23750/abm.v90i1.8142.
37. Spaggiari G, Costantino F, Granata RM, Tagliavini S, Canu G, Varani M, et al. Prolactin and spermatogenesis: new lights on the interplay between prolactin and sperm parameters *Endocrine.* 2023 Aug;81(2):330-339. doi: 10.1007/s12020-023-03375-x. Epub 2023 May 4.
38. González-Blanco L, Greenhalgh AMD, Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Brian J Miller B, Kirkpatrick B. Prolactin concentrations in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia and related disorders: A meta-analysis, *Schizophr. Res.* 2016 Jul;174(1-3):156-160, <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2016.03.018>.
39. Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endoc Rev.* 1996 Dec; 17(6): 639-69. doi: 10.1210/edrv-17-6-639.

40. Labad J. The role of cortisol and prolactin in the pathogenesis and clinical expression of psychotic disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2019 Apr;102:24-36.
41. Torner L. Actions of prolactin in the brain: From physiological adaptations to stress and neurogenesis to psychopathology. *Front. Endocrinol (Laussane)*. 2016 Mar; 30:7:25. doi: 10.3389/fendo.2016.00025
42. Cabrera-Reyes EA, Limón-Morales O, Rivero-Segura NA, Camacho-Arroyo I, I Cerbón M. Prolactin function and putative expression in the brain. *Endocrine*. 2017 Aug;57(2):199-213.doi: 10.1007/s12020-017-1346-x
43. Chahal J, Schlechte J. Hyperprolactinemia. *Pituitary*. 2008; 11:141–146.
44. Suh HK, Frantz AG. Size heterogeneity of human prolactin in plasma and pituitary extracts. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974; 39:928– 935.
45. Farkouh NH, Packer MG, Frantz AG. Large molecular size prolactin with reduced receptor activity in human serum: high proportion in basal state and reduction after thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979; 48:1026–1032.
46. Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, Kahn LS. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28 (Suppl. 1), 53–67.
47. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011; 96 (2), 273–288. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>.
48. De Hert M, Detraux J, Peuskens J. Second-generation and newly approved antipsychotics, serum prolactin levels and sexual dysfunctions: a critical literature review. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 May;13(5):605-24. doi: 10.1517/14740338.2014.906579. Epub 2014 Apr 3.
49. Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, Lello S.. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecol Endocrinol*. 2015 Jul;31(7):506-10. doi: 10.3109/09513590.2015.1017810. Epub 2015 Jul 6.
50. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic - induced hiperprolactinemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs*.2004; 64 (20):2291-314. Review.

51. Tewskury A, Olander A. Management of antipsychotic -induced hyperprolactinemia. *Ment Health Clin* . 2016; 6 (4): 185-90. doi: 10.9740/mhc.2016.07.185.
52. Bushe CJ, Bradley A, Pendlebury J. A review of hyperprolactinaemia and severe mental illness: are there implications for clinical biochemistry? *Ann Clin Biochem*. 2010 Jul;47 (Pt 4):292-300. Review.
53. Alosaimi FD, Fallata EO, Abalhassan M, Alhabbad A, Alzain N, Alhaddad B et al. Prevalence and risk factors of hyperprolactinemia among patients with various psychiatric diagnoses and medications. *Int. J. Psychiatry. Clin. Practice*. 2018; 22 (4), 274–81. doi: <https://doi.org/10.1080/13651501.2018.1425459>.
54. Tsigkaropoulou E, Peppas M, Zompola C, Rizos E, Xelioti I, Chatziioannou S, Hypogonadism due to hyperprolactinemia and subsequent first episode of psychosis. *Gend Med*. 2012 Feb;9(1):56-60. doi: 10.1016/j.genm.2012.01.001
55. Petrikis P, Tigas S , Tzallas AT, Archimandriti DT, Skapinakis P, Mavreas V, Prolactin levels in drug-naïve patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract*. 2016; 20, 165–169.
56. Yang H, Di J, Pan J, Yu R, Teng Y, Cai Z et al. The Association Between Prolactin and Metabolic Parameters in PCOS Women: A Retrospective Analysis. *Front Endocrinol*. 2020; 11: 263. doi:10.3389/fendo.2020.00263
57. Lennartsson K, Jonsdottir IH. Prolactin in response to acute psychosocial stress in healthy men and women. *Psychoneuroendocrinology*. 2011; 36, 1530–1539. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.04.007
58. Ohta C, Yasui-Furukori N, Furukori H, Tsuchimine S, Saito M, Nakagami T et al. The effect of smoking status on the plasma concentration of prolactin already elevated by risperidone treatment in schizophrenia patients. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2011; 35, 573–576.
59. Xue Y, Morris M, Ni L, Guthrie SK, Zubieta JK, Gonzalez K et al. Domino, E.F. Venous plasma nicotine correlates of hormonal effects of tobacco smoking. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 2010; 95, 209.
60. Vilar L, Vilar C, Lyra R, Freitas MC. Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):7-19. doi: 10.1159/000499694. Epub 2019 Mar 20.
61. Quinn C, Happell B. Talking about sexuality with consumers of mental health services. *Perspect Psychiatr Care*. 2013; 49:13-20.

62. Druyts E, Eapen S, Wu P et al. The risk of elevated prolactin levels in pediatric patients exposed to antipsychotics for the treatment of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2014 Oct 13; 3:116. doi: 10.1186/2046-4053-3-116.
63. Stubbs, B. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in patients with schizophrenia: considerations in relation to bone mineral density. *J. Psychiatr. Ment. Health Nurs.* 2009; 16, 838–842.
64. Mazziotti G, Porcelli T, Giustina A. Vertebral fractures in males with prolactinoma. *Endocrine* 2011;39:288–93.
65. Cookson J, Hodgson R, Wildgust HJ. Prolactin, hyperprolactinemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis. *J Psychopharmacol.* 2012 May;26(5 Suppl):42-51.
66. Peveler RC, Branford D, Citrome L, et al. Antipsychotic associated hyperprolactinemia: Clinical recommendations. *J Psychopharmacol.* 2008. 22:98 - 103.
67. Jordan KM, Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002 Dec;16(5):795-806. doi: 10.1053/berh.2002.0264.
68. Montalvo I, Llorens M, Caparrós L, Pamiása M, Torralbasa J, Giménez-Palo O et al. Improvement in cognitive abilities following cabergoline treatment in patients with a prolactin-secreting pituitary adenoma. *Int Clin Psychopharmacol.* 2018Mar;33(2):98-102.
69. Montalvo I, Gutiérrez-Zotes A, Creus M, Monseny R, Ortega L, Franch J, et al. Increased prolactin levels are associated with impaired processing speed in subjects with early psychosis. *PLoS One.* 2014 Feb 24;9(2):e89428.
70. Henry JF, Sherwin BB. Hormones and cognitive functioning during late pregnancy and postpartum: a longitudinal study. *Behav Neurosci.* 2011; 126:73–85.
71. Bala A, Lojek E, Marchel A. Cognitive functioning of patients with a PRL secreting pituitary adenoma: a preliminary report. *Neurology.* 2016; 86:731–734.
72. Taipale H, Solmi M, Lähteenvuo M, Tanskanen A, Correll CU, Tiihonen J. Antipsychotic use and risk of breast cancer in women with schizophrenia: a nationwide nested case-control study in Finland. *Lancet Psychiatry.* 2021 Oct;8(10):883-891.

73. Haring R, Friedrich N, Volzke N, Vasan RS, Felix SB, Dorr M et al. “Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality,” *Eur Heart J* 2014 May;35(18):1215-21.
74. Harvey PN, Everett DS, Springall CJ. Adverse effects of pro-lactin in rodents and humans: breast and prostate cancer. *J Psychopharmacol.* 2008 Mar;22(2 Suppl):20-7.
75. Berinder K, Akre O, Granath F, Hulting AL. Cancer risk in hyperprolactinemia patients: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol* 2011. Aug;165(2):209-15. doi: 10.1530/EJE-11-0076. Epub 2011 May 20
76. Drobnis EZ, Nangia AK. Psychotropics and male reproduction. *Adv Exp Med Biol* 2017;1034:63-101.
77. Petruzzelli M, Margari M, Pescechera A, Giambattista C, De Giacomo A, Matera E, Margari F. Hyperprolactinemia and insulin resistance in drug naïve patients with early onset first episode psychosis. *BMC Psychiatry* (2018) 18:246.
78. Aymerich C, Pedruzo B, Pacho M, Laborda M, Herrero J, Pillinger T, et al. Prolactin and morning cortisol concentrations in antipsychotic naïve first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.*2023; 150, 106049.
79. Ittig S, Studerus E, Heitz U, Menghini-Müller S, Beck K, Egloff L, Riecher-Rössler A. Sex differences in prolactin levels in emerging psychosis: indication for enhanced stress reactivity in women. *Schizophr. Res.* 2017; 187, 111–116.
80. Riecher-Rössler A, Rybakowski JK, Pflueger MO, Beyrau R, Kahn RS, Malik P, et al. Hyperprolactinemia in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis. *Psychol Med.* 2013; 43:2571–82.
81. Petruzzelli MG, Marzulli L, Giannico OV, Furente F, Mariella Margari M, Matera E et al. Glucose Metabolism, Thyroid Function, and Prolactin Level in Adolescent Patients With First Episode of Schizophrenia and Affective Disorders. *Front Psychiatry.* August 2020; Volume 11. Article 775.
82. Studerus E, Ittig S, Beck K, Del Cacho N, Vila-Badia R, Butjosa A, Usall J, Riecher-Rössler A. Relation between self-perceived stress, psychopathological symptoms and the stress hormone prolactin in emerging psychosis. *J Psychiatr Res.* 2021; 428–434.

83. Aston, J., Rechsteiner, E., Bull, N., Borgwardt, S., Gschwandtner, U., Riecher-Rössler, A. Hyperprolactinaemia in early psychosis-not only due to antipsychotics. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2010 ; 34, 1342–1344.
84. Labad J, Armario A, Nadal R, Ortiz J, Andero R, Giraldo J et al. Hiperprolactinemia en Psicosis Tempranas; ¿Secundaria a estrés o a una regulación alterada de la secreción de prolactina? *Psicosom. psiquiatr.* 2019; 8:16-24.
85. Allott K.A, Rapado-Castro M, Proffitt T.M, Bendall S, Garner B, Butselaar F et al. The impact of neuropsychological functioning and coping style on perceived stress in individuals with first-episode psychosis and healthy controls. *Psychiatr. Res.* 2015; 226 (1), 128–135.
86. Mondelli, V. From stress to psychosis: whom, how, when and why? *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 2014; 23 (3), 215–218.
87. Lally J, Ajnakina O, Stubbs B, Williams HR, Colizzi M, Carra E, Gaughran F. Hyperprolactinaemia in first episode psychosis – a longitudinal assessment. *Schizophr Res.* 2017; 189, 117–125.
88. Mazure CM, Quinlan DM, Bowers MB. Recent life stressors and biological markers in newly admitted psychotic patient. *JrClinical Trial Biol Psychiatry.* 1997 Apr 15;41(8):865-70.
89. Demarest KT, Moore KE. Comparison of dopamine synthesis regulation in the terminals of nigrostriatal, mesolimbic, tuberoinfundibular and tuberohypophyseal neurons. *J. Neural Transm.* 1979; 46, 263–277. doi:10.1007/BF01259333.
90. Spooov J, Bredbacka PE, Stenman UH. An abnormal relation between basal prolactin levels and prolactin response to 12.5 µg TRH i.v. in drug-naïve patients with first-episode schizophrenia. 2010;119(1-3), 41–46.
91. Brand JM, Frohn C, Cziupka K, Brockmann C, Kirchner H, Luhm J. Prolactin triggers pro-inflammatory immune responses in peripheral immune cells. *Eur. Cytokine Netw.* 2004; 15, 99–104.
92. Fraguas D, Díaz-Caneja C, Ayora M, Hernández-Álvarez F, Rodríguez-Quiroga A, Recio S et al. Oxidative Stress and Inflammation in First-Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull* 2019 Jun 18;45(4):742-751.

93. Pompili M, Gibiino S, Innamorati M, Serafini G, Del Casale A, De Risio L et al. Prolactin and thyroid hormone levels are associated with suicide attempts in psychiatric patients. 2012; 200(2-3).
94. Montgomery J, Winterbottom E, Jessani M, Kohegyi E, Fulmer J, Seamonds B, et al. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenia: Association with typical and atypical antipsychotic treatment. *J. Clin. Psychiatry.* 2004; 65, 1491–1498. doi:10.4088/JCP.v65n1108.
95. Rubio-Abadal E, Del Cacho N, Saenz-Navarrete G, Arranz B, Cambra RM, Cuadras D. How hyperprolactinemia affects sexual function in patients under antipsychotic treatment. *J Clin Psychopharmacol.* 2016; 36(5): 422–28.
96. Malik P, Kemmler G, Hummer M, Riecher-Roessler A, Kahn RS, Fleischhacker WW. Sexual dysfunction in first-episode schizophrenia patients: results from European First Episode Schizophrenia Trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2011; 31:274–80.
97. World Health Organization. *Defining Sexual Health: Report of a Technical Consultation on Sexual Health, 28–31 January 2002.* Geneva: World Health Organization, 2006.
98. Dosch A, Rochat L, Ghisletta P, Favez N, Van der Linden M. Psychological Factors Involved in Sexual Desire, Sexual Activity, and Sexual Satisfaction: A Multi-factorial Perspective. *Arch Sex Behav.* 2016; 45(8), 2029–2045. doi:10.1007/s10508-014-0467-z .
99. Barker LC, Vigod S. Sexual health of women with schizophrenia: A review. *Front Neuroendocrinol.* 2020 Apr;57:100840. doi: 10.1016/j.yfrne.2020.100840
100. Clayton AH, Valladares J, Margarita E. Female Sexual Dysfunction. *Med Clin North Am.* 2019 Jul;103(4):681-698.
101. Skalaćka K, Gerymski R. Sexual activity and life satisfaction in older adults. *Psychogeriatrics.* 2019 May;19(3):195-201.
102. McCool-Myers M, Theurich M, Zuelke A, Knuettel H, Apfelbacher C. Predictors of female sexual dysfunction: A systematic review and qualitative analysis through gender inequality paradigms. *BMC Womens Health.* 2018; 18(1): 108.
103. Thomas HN, Thurston RC. A biopsychosocial approach to women's sexual function and dysfunction at midlife: a narrative review. *Maturitas.* 2016;87: 49–60.

104. Jha S, Thakar R. Female sexual dysfunction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Dec;153(2):117-23
105. Mollaioli D, Ciocca G, Limoncin E, Di Sante S, Gravina GL, Carosa E et al. Lifestyles and sexuality in men and women: the gender perspective in sexual medicine. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020 Feb 17;18(1):10.
106. Tavares I, Moura M. The Role of Cognitive Processing Factors in Sexual Function and Dysfunction in Women and Men: A Systematic Review. *Sex Med Rev* 2020 Jul;8(3):403-430.
107. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-5. Editorial medica panamericana, 2014.
108. Hatzimouratidis K, Hatzichristou D. Sexual Dysfunctions: Classifications and Definitions. *J Sex Med* 2007 Jan;4(1):241-250.
109. World Health Organization. ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems. Geneva: World Health Organization; 1992.
110. Consensus Development Conference Statement. National Institutes of Health. Impotence. December 7–9, 1992. *Int J Impot Res* 1993;5:181–284.
111. Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J, et al. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: Definitions and classifications. *J Urol.* 2000;163:888–93.
112. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Bosch R, Fugl-Meyer AR, Laumann EO, Lizza E et al. Definitions, classification, and epidemiology of sexual dysfunction. In: Lue TF, Basson R, Rosen R, Giuliano F, Khoury S, Montorsi F, eds. *Sexual medicine: Sexual dysfunctions in men and women.* Paris: Health Publications; 2004:37–72.
113. Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, Rosen RC, Andersson KE, Althof S, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med* 2004;1:6–23.
114. Basson R, Althof S, Davis S, Fugl-Meyer K, Goldstein I, Leiblum S, Meston C, Rosen R, Wagner G. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in women. *J Sex Med.* 2004; 1:24–34.
115. Nadal-Llover M, Cols-Jiménez M. Disfunción sexual causada por medicamentos. 2017. FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria, 24(5), 265–278.



116. Dennerstein L, Lehert P, Burger H, Dudley E. Factors affecting sexual functioning of women in the mid-life years. *Climacteric*. 1999;2(4): 254–62.
117. Dennerstein L, Hayes RD. Confronting the challenges: epidemiological study of female sexual dysfunction and the menopause. *J Sex Med*. 2005;2(Suppl. 3):118–32.
118. Berman JR, Berman L, and Goldstein I. Female sexual dysfunction: Incidence, pathophysiology, evaluation and treatment options. *Urology*. 1999; 54: 385–391.
119. McCabe MP, Sharlip ID, Lewis R, Atalla E, Balon R, Fisher AD. Incidence and Prevalence of Sexual Dysfunction in Women and Men: A Consensus Statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *J Sex Med*. . 2016;13(2), 144–152. doi:10.1016/j.jsxm.2015.12.034.
120. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA*. 1999;281(6):537–44.
121. Yilmaz BA, Sonmez Y, Sezik M. Prevalence and risk factors for sexual dysfunction in reproductive-aged married women: A cross-sectional epidemiological study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020 Mar;46(3):507-516. doi: 10.1111/jog.14185. Epub 2019 Dec 19
122. Kaplan HS. Hypoactive sexual desire. *J Sex & Marital Ther*. 1979; 3: 3–9.
123. Meaney AM, Veronica O'Keane V. Prolactin and schizophrenia: clinical consequences of hyperprolactinaemia. 2002; 71(9), 0–992. doi:10.1016/s0024-3205(02)01775-7.
124. Ciocca G, Jannini TB, Ribolsi M, Rossi R, Niolu C, Siracusano A et al. Sexuality in Ultra - High Risk for Psychosis and First – Episode Psychosis. A Systematic Review of Literature. *Front Psychiatry*. 2021 Oct 27;12:750033. doi: 10.3389/fpsyt.2021.750033
125. Smith SM, O'Keane V, Murray R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *Br J Psychiatry*. 2002; 181:49– 55. doi: 10.1192/bjp.181.1.49
126. Baggaley M. Sexual dysfunction in schizophrenia: focus on recent evidence. *Hum Psychopharmacol*. 2008; 23:201–9. doi: 10.1002/hup.924.
127. Basson R, Brotto L, Laan E, Redmon G, Utian WU. Assessment and management of women's sexual dysfunctions: problematic desire and arousal. *J Sex Med*. 2005;2:291–300.

128. Thatikonda NS, Ram D, Sathyanarayana RT, Thatikonda PS. Sexual Dysfunction in Women with Nonpsychotic Disorders: A Cross-sectional Hospital-based Study. *Indian J Psychol Med.* 2022;44(5):445–451.
129. Avasthi A, Grover S, Rao TSS. Clinical practice guidelines for management of sexual dysfunction. *Indian J Psychiatry.* 2017; 59(Supplement 1): s91–s115.
130. Ravichandran D, Gopalakrishnan R, Kuruvilla A, Jacob KS. Sexual Dysfunction in Drug-Naive or Drug-Free Male Patients with Psychosis: Prevalence and Risk Factors. *Indian J Psychol Med.* 2019; 41(5), 434–439.
131. Bourdeau G, Masse M, Lecomte, T. Social functioning in early psychosis: Are all the domains predicted by the same variables? *Early Interv Psychiatry.* 2012; 6, 317–321. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2011.00337.x>.
132. Montejo AL, Montejo L, Baldwin DS. The impact of severe mental disorders and psychotropic medications on sexual health and its implications for clinical management. *World Psychiatry.* 2018; 17:3-11.
133. Bobes J, Garcia-Portilla MP, Rejas J, Ndez GH, Garcia-Garcia M, Rico-Villademoros. Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: the results of the EIRE study. *J Sex Marital Ther.* 2003; 29: 125- 47.
134. Montejo AL, Majadas S, Rico- Villademoros, Llorca G, De la Gándara J, Franco M. Frequency of sexual dysfunction in patients with a psychotic disorder receiving antipsychotics. *J Sex Med.* 2010; 7 :3404 -13.
135. Allen K, Baban A, Munjiza J, Pappa S. Management of Antipsychotic – Related Sexual Dysfunction: Systematic Review. *J Sex Med.* 2019; 16:1978-1987.
136. Westheide J, Cohen S, Bender S, Cooper- Mahkorn DC, Erfurth A, Gastpar M. Sexual dysfunction in psychiatric inpatients: the role of antipsychotic medication. *Pharmacopsychiatry.* 2007;40:140-145.
137. Kirino E. Serum prolactin levels and sexual dysfunction in patients with schizophrenia treated with antipsychotics: comparison between aripiprazole and other atypical antipsychotics. *Ann Gen Psychiatry.* 2017;16:43.
138. De Boer MK, Castelein S, Wiersma D, Schovers RA, Knegtering H. The Facts About Sexual (Dys)function in Schizophrenia: An Overview of Clinically Relevant Findings. *Schizophr Bull.* 2015 May;41(3):674-86. doi: 10.1093/schbul/sbv001. Epub 2015 Feb 25.

139. Serretti A, Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011;26:130-140.
140. Vargas-Cáceres S, Cera N, Nobre P, Ramos-Quiroga JA. The Impact of Psychosis on Sexual Functioning: A Systematic Review. *J Sex Med* 2021;18(3), 457–466. doi:10.1016/j.jsxm.2020.12.007
141. Chiesa A, Leucci V, Serretti A. Antipsychotics and sexual dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Clin Neuropsychia.* 2013;10(1):31-6.
142. Kalkavoura CS, Michopoulos I, Arvanitakis P, Theodoropoulou P, Dimmopoulou K, Tzebelikos E. Effects of cabergoline on hyperprolactinemia, psychopathology, and sexual functioning in schizophrenic patients. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2013;21(4):332-41.
143. Basson R, Gilks T. Women’s sexual dysfunction associated with psychiatric disorders and their treatment. *Women’s Health.* January-December 2018: 1–16.
144. Hou CL, Zang Y, Rosen RC, Cai MY, Li Y, Jia FJ. Sexual dysfunction and its impact on quality of life in Chinese patients with schizophrenia treated in primary care. *Compr Psychiatry.* 2016; 65: 116–121.
145. Kikuchi T, Iwamoto K, Sasada K, Aleksic B, Yoshida K, Ozaki N. Sexual dysfunction and hyperprolactinemia in Japanese schizophrenic patients taking antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012 Apr 27;37(1):26-32. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.11.016. Epub 2011 Dec 7.
146. El Sayed El Taweel M, Zyada F, Sabry W. Sexual dysfunctions in drug-naive male patients with first-episode schizophrenia: a case-control study. *Middle East Current Psychiatry.* 2017; 24:168–73. doi: 10.1097/01.XME.0000520063.00808.3d.
147. Hui CL, Lee EH, Chang WC, Chan SK, Li YK, Lee JT, et al. Sexual dysfunction in Chinese patients with first-episode psychosis: prevalence, clinical correlates and functioning. *Schizophr Res.* 2013; 148:181– 2. doi: 10.1016/j.schres.2013.06.004.
148. Ciocca G, Usall J, Dolz M, Limoncin E, Gravina GL, Carosa E, et al. Sexual dysfunctions in people with first-episode psychosis assessed according to a gender perspective. *Rev Psichiatr.* 2015; 50(5): 239-244 242.

149. Gaber H, El- Beeh KAM, Al-Zahraa F, Al- Naser WA, Hosny A. Erectile dysfunction in patients with first-episode psychosis. *Andrologia*. 2020 Dec;52(11):e13793. doi: 10.1111/and.13793. Epub 2020 Aug 24.
150. Whisman MA., Johnson DP, Li A, Robustelli BL. Intimate relationship involvement, intimate relationship quality, and psychiatric disorders in adolescents. *J Fam Psychol*. 2014;28(6), 908.
151. Volman L, Landeen J. Uncovering the sexual self in people with schizophrenia. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2007; 14(4), 411–417.
152. Zhang XR, Zhang ZJ, Zhu R, Yuan X, Jenkins YG, Reynolds GP. Sexual dysfunction in male schizophrenia: Influence of antipsychotic drugs, prolactin and polymorphisms of the dopamine D2 receptor genes. *Pharmacogenomics*. 2011;12, 1127–1136. <https://doi.org/10.2217/pgs.11.46>.
153. Baños-Martín MDM, Márquez-Hernández V, Gutiérrez- Puertas L, Aguilera Manrique G, Gutierrez- Puertas V. Sexual Behavior in Patients with Psychosis Admitted to a Hospital Unit. *Issues Ment Health Nurs*. 2017; 38:473-479.
154. Flynn KE, Lin MSL, Bruner DW, Cyranowsky JM, Hahn EA, Jeffery D. Sexual satisfaction and the importance of sexual health to quality of life throughout the life course of U.S. adults. *J Sex Med*. 2016; 13: 1642–1650.
155. Nnaji R, Friedman T. Sexual dysfunctions and schizophrenia: psychiatrists' attitudes and training needs. *Psychiatrist*. 2008; 32: 208–210.
156. Pinderhughes CA, Grace EB, Reyna LJ. Psychiatric disorders and sexual functioning. *Am J Psychiatry*. 1972;128:1276–1283.
157. Tharoor H, Kaliappan A, Gopal S. Sexual dysfunctions in schizophrenia: professionals and patients perspectives. *Indian J Psychiatry*. 2015;57:85-7.
158. de Jager J, van Greevenbroek R, Nugter A, van Os Jim. Sexual Expression and It's Determinants, in People Diagnosed with Psychotic Disorders. *Community Ment Health J*. 2018 Oct;54(7):1082-1088. doi: 10.1007/s10597-018-0285-1. Epub 2018 May 18.
159. Peitl MV, Rubesa G, Peitl V, Ljubicic D, Pavlovic, E. Aspects of sexual self-perception in schizophrenic patients. *Eur J Psychiatry*. 2009; 23(1), 37–46.
160. McCann, E. The sexual and relationship needs of people who experience psychosis: quantitative findings of a UK study. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2010; 17(4), 295–303.

161. Olfson M, Uttaro T, Carson WH, Tafesse E. Male sexual dysfunction and quality of life in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:33-38.
162. Ostman M, Bjorkman AC. Schizophrenia and relationships. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2013; 1:1–15. doi: 10.3371/CSRP.OSBJ.012513.
163. İncedere A and Kucuk L. Sexual life and associated factors in psychiatric patients. *Sex Disabil*. 2017; 35(1): 89–106.
164. Rosenberg KP, Bleiberg KL, Koscis J, Gross C. A survey of sexual side effects among severely mentally ill patients taking psychotropic medications: impact on compliance. *J Sex Marital Ther*. 2003;29(4):289-96.
165. Cohen S, Kuhn KU, Bender S, Erfurth A, Gastpar M, Murafi A. Sexual impairment in psychiatric inpatients: focus on depression. *Pharmacopsychiatry*. 2007; 40:58–63.
166. Sabry W, El Sayed El Taweel M, Zyada F. Sexual dysfunctions in drug-naive male patients with first-episode schizophrenia: A case-control study. *Middle East Curr Psychiatry*. 2017; 24:168-173.
167. Marques TR, Smith S, Bonaccorso S, Gaughran F, Kolliakou A, Dazzan P. Sexual dysfunction in people with prodromal or first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*. 2012; 201:131–6. doi: 10.1192/bjp.bp.111.101220.
168. Tiago R, Shubulade S, Stefania B, Fiona G, Anna P, Paola D et al. Oliver, D. Sexual dysfunction in people with prodromal or first-episode psychosis. *British Journal of Psychiatry*. 2012; 201, 131–136.
169. Peuskens J, Sienaert P, De Hert M. Sexual dysfunction: the unspoken side effect of antipsychotics. *Eur Psychiatry*. 1998;13(Suppl 1):23s-30s.
170. Viswanathan S, Prasad S, Jacob KS, Kuruvilla A. Sexual function in women in rural Tamil Nadu: Disease, dysfunction, distress and norms. *Natl Med J India*. 2014; 27:4-8.
171. de Boer MK, Castelein S, Bous J, van den Heuvel ER, Wiersma D, Schoevers RA. The Antipsychotics and Sexual Functioning Questionnaire (ASFQ): preliminary evidence for reliability and validity. *Schizophr Res*. 2013; 150:410-5.
172. Clayton AH, McGarvey EL, Clavet GJ. The Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ): development, reliability, and validity. *Psychopharmacol Bull*. 1997;33:731-45.

173. Montejo AL, Rico-Villademoros F. Psychometric properties of the Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire (PRSexDQ-SALSEX) in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *J Sex Marital Ther.* 2008; 34:227-39.
174. Bobes J, Gonzalez MP, Bascaran MT, Clayton A, Garcia M, Rico-Villademoros F, Banus S. Evaluating changes in sexual functioning in depressed patients: Sensitivity to change of the CSFQ. *J Sex Marital Ther.* 2002; 28:93–103.
175. Bobes J, Gonzalez MP, Rico-Villademoros F, Bascaran MT, Sarasa P, Clayton A. Validation of the Spanish version of the Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ). *J Sex Marital Ther.* 2000; 26:119–31.
176. Zhang Y, Tang Z, Liu J, She J, Wang TT et al. Prolactin and Thyroid Stimulating Hormone (TSH) Levels and Sexual Dysfunction in Patients with Schizophrenia Treated with Conventional Antipsychotic Medication: A Cross-Sectional Study. *Med Sci Monit.* 2018; 24: 9136-9143.
177. Rettenbacher MA, Hofer A, Ebenbichler C, Baumgartner S, Edlinger M, EngL J et al. Prolactin levels and sexual adverse effects in patients with schizophrenia during antipsychotic treatment. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30:711–715
178. Schwartz MF, Bauman JE, Masters WH. Hyperprolactinemia and sexual disorders in men. *Biol Psychiatry.* 1982; 17(8): 861–76
179. Johnsen E, Kroken R, Løberg EM, Kielby H, Jørgensen HA. Sexual dysfunction and hyperprolactinemia in male psychotic inpatients: a cross-sectional study. *Adv Urol.* 2011;2011:686692.
180. Weiden PJ, Miller AL. Which side effects really matter? Screening for common and distressing side effects of antipsychotic medications. *J Psychiatr Pract.* 2001;7:41-7.
181. Nunes LV, Moreira HC, Razzouk D, Nunes SO, Mari de J. Strategies for the treatment of antipsychotic-induced sexual dysfunction and/or hyperprolactinemia among patients of the schizophrenia spectrum: a review. *J Sex Marital Ther.* 2012; 38:281–301.
182. Park YW, Kim Y, Lee JH. Antipsychotic-induced sexual dysfunction and its management. *World J Mens Health.* 2012; 30:153–9. doi: 10.5534/wjmh.2012.30.3.153

183. Bitter I, Basson BR and Dossenbach MR. Antipsychotic treatment and sexual functioning in first-time neuroleptic treated schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20(1): 19–21.
184. Van Bruggen M, van Amelsvoort T, Wouters L, Dingemans P, de Haan L, Linszen D. Sexual dysfunction and hormonal changes in first episode psychosis patients on olanzapine or risperidone. *Psychoneuroendocrinology*. 2009; 34:989–95. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.01.013.
185. Waldinger, Marcel D. Neurology of Sexual and Bladder Disorders. *Psychiatric disorders and sexual dysfunction*. 2015; 469–489. doi:10.1016/B978-0-444-63247-0.00027-4.
186. Dembler-Stamm T, Fiebig J, Heinz A, Gallinat J . Sexual Dysfunction in Unmedicated Patients with Schizophrenia and in Healthy Controls. *Pharmacopsychiatry*. 2018 Nov;51(6):251-256. doi: 10.1055/s-0044-100627. Epub 2018 Jan 29. PMID: 29378348
187. Macdonald S, Halliday J, Mac Ewan T, et al. Nithsdale schizophrenia surveys 24: sexual dysfunction: case-control study. *Br J Psychiatry*. 2003; 182: 50–56.
188. Fan X, Henderson DC, Chiang E. Sexual functioning, psychopathology and quality of life in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007;94:(1Y3):119Y127.
189. Ciocca G, Limoncin E, Carosa E, Di Sante S, Gravina GL, Mollaioli D, et al. Is Testosterone a Food for the Brain? *Sex Med Rev*. 2016;4:15e25.
190. Bancroft J. The endocrinology of sexual arousal. *J Endocrinol* 2005; 186:411-427.
191. Corona G, Isidori AM, Aversa A, Burnett AL, Maggi M. Endocrinologic Control of Men's Sexual Desire and Arousal/Erection. *J Sex Med* 2016; 13:317-337.
192. Leiber C, Wetterauer U, Berner M. Testosteron und Psyche. *Urologe*. Jan;49(1):43-6. doi: 10.1007/s00120-009-2197-8
193. Davis SR, Tran J. Testosterone influences libido and well being in women. *TRENDS in Endocrinology & Metabolism* Vol.12 No.1 January/February 2001.
194. Bachmann G.A., Leiblum, SR. Sexuality in sexagenarian women. *Maturitas*. 1991; 13, 45–50 41.
195. McCoy NL, Davidson, JM. A longitudinal study of the effects of menopause on sexuality. *Maturitas*. 1985; 7, 203–210.

196. Taherianfard M, Shariaty M. Evaluation of serum steroid hormones in schizophrenic patients. *Indian J Med Sci.* 2004; 58:3–9.
197. Takayanagi A, Kobayashi K, Fukuta F, Tabata H, Masahiro Matsuki M et al. Longitudinal changes of free testosterone levels and sexual function in Japanese men evaluating two cross-sectional community – based studies. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 2018;109(1):20-24. doi: 10.5980/jpnjurol.109.20.
198. Theleritis C, Bonaccorso S, Habib N, Stahl D, Gaughran F, Vitoratou S et al. Sexual dysfunction and central obesity in patients with first episode psychosis. *Eur Psychiatry.* 2017; 42, 1-7.
199. Najman JM, Dunne MP, Purdie DM, Boyle FM, Coxeter PD. Sexual Abuse in Childhood and Sexual Dysfunction in Adulthood: An Australian Population-Based Study. *Arch Sex Behav.* 2005 Oct;34(5):517-26. doi: 10.1007/s10508-005-6277-6.
200. Vila-Badia R, Butjosa A, Del Cacho N, Serra-Arumí C, Marina Esteban-Sanjusto M, Ochoa S, Judith Usall. Types, prevalence and gender differences of childhood trauma in first-episode psychosis. What is the evidence that childhood trauma is related to symptoms and functional outcomes in first episode psychosis? A systematic review. *Schizophr Res.* 2021 Feb; 228:159-179. doi: 10.1016/j.schres.2020.11.047.
201. Polari A, Lavoie S, Sarrasin P, Pellanda V, Cotton S, Conus P. Duration of untreated psychosis: a proposition regarding treatment definition. *Early Interv. Psychiatry.* 2011; 5 (4), 301–308.
202. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2005; 62 (9), 975–983.
203. Sibinovic V, Tomic-Golubovic S, Slavkovic V, Mladenovic TP. Duration of untreated psychosis and sexual dysfunction among male patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:S433.
204. Eisenberg ML, Shindel AW, Smith JF, Breyer BN, Lipshultz LI. Socioeconomic, Anthropomorphic, and Demographic Predictors of Adult Sexual Activity in the United States: Data from the National Survey of Family Growth. *J Sex Med* 2010 Jan;7(1 Pt 1):50-8. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01522.x. Epub 2009 Sep 30.



- 205.Labad J, Montalvo I, González-Rodríguez A, García-Rizo C, Crespo-Facorro B, Monreal JA, Palao D. Pharmacological treatment strategies for lowering prolactin in people with a psychotic disorder and hyperprolactinaemia: a systematic review and meta-analysis, *Schizophr. Res.* 2020; S0920-9964(20)30238-3, doi:10.1016/j.schres.2020.04.031.
- 206.Montejo AL, Majadas S, Montejo L. Sexual and relational dysfunctions in people with schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2014; 29 (Suppl.1):1
- 207.Jannini TB, Sansone A, Rossi R, Di Lorenzo G, Toscano M, Alberto Siracusano A et al. Pharmacological strategies for sexual recovery in men undergoing antipsychotic treatment. *Expert Opin Pharmacother.* 2022; Vol. 23, Num 9, 1065–1080.
- 208.Wildgust HJ, Beary M. Are there modifiable risk factors which will reduce the excess mortality in schizophrenia? *J Psychopharmacol.* 2010 Nov;24(4 Suppl):37–50.