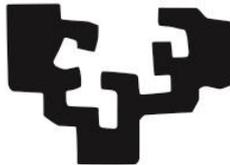


**Efecto del aripiprazol en los niveles plasmáticos de prolactina
en pacientes diagnosticados de esquizofrenia tratados con
risperidona o paliperidona. Factores involucrados.**

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

Ainara Arnaiz Muñoz

Leioa, 2021

Directoras:

Mercedes Zumárraga Ortiz

Edurne Basterreche Izaguirre

*Iurgi, Ane eta Jokini,
zuen pazientzia amaigabeagatik.*

Maite zaituztet

Instituciones colaboradoras

Red de Salud Mental de Bizkaia (Osakidetza)

Departamento de Salud del Gobierno Vasco

BioCruces Instituto de Investigación Sanitaria

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	3
LISTA DE ABREVIATURAS.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
1. ESQUIZOFRENIA Y SALUD. PRÓLOGO.....	5
2. PROLACTINA: ESTRUCTURA, FUNCIONES, REGULACIÓN Y NIVELES NORMALES.....	8
2.1 Estructura y novedades.....	8
2.2 Funciones biológicas de la prolactina.....	10
2.3 Secreción y regulación.....	13
2.4. Niveles normales de prolactina en sangre.....	17
3. HIPERPROLACTINEMIA: DEFINICIÓN, CAUSAS y PREVALENCIA.....	18
3.1 Definición y causas.....	18
3.2: Prevalencia.....	20
4. HIPERPROLACTINEMIA SECUNDARIA A FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS.....	22
4.1 Mecanismo.....	22
4.2 AP PRL-raising.....	26
4.3 AP PRL-sparing.....	28
4.4 Otros factores que influyen en la HPRL iatrogénica por AP.....	29
4.5 HPRL en personas con psicosis sin tratamiento AP.....	33
5. ARIPIPAZOL, ANTIPSICÓTICO DE TERCERA GENERACIÓN.....	34
5.1 Afinidad por los R dopaminérgicos y estabilidad dopaminérgica.....	34
5.2 Afinidad por los R5HT e interacción entre el sistema dopaminérgico y serotoninérgico.....	35
5.3 La selectividad funcional sobre los RD2 post-sinápticos.....	37
5.4 HPRL por ARI, la paradoja.....	38
6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HIPERPROLACTINEMIA.....	39
6.1 Manifestaciones clínicas a corto plazo.....	39
6.2 Manifestaciones clínicas a largo plazo.....	46
6.3 Conclusiones sobre las manifestaciones clínicas de la HPRL (9):.....	56
6.4 Manifestaciones clínicas en niños y adolescentes.....	57
7. DIAGNÓSTICO DE HPRL.....	57
8. MANEJO Y TRATAMIENTO DE LA HIPERPROLACTINEMIA IATROGÉNICA POR ANTIPSICÓTICOS.....	60
8.1 Marco actual.....	60
8.2 Potenciales opciones de tratamiento.....	63

8.3 Recomendaciones generales de buena práctica clínica para reducir el riesgo y manejo de la HPRL.....	76
OBJETIVOS.....	78
1.1 OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	78
1.2 HIPÓTESIS.....	78
MATERIAL Y METODOS.....	79
1. SELECCIÓN DE SUJETOS.....	79
2. ESTIMACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	80
3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO, VALORACIÓN DE LA PRL SÉRICA Y VALORACIÓN CLÍNICA.....	80
4. MEDIDAS.....	81
4.1 Datos clínicos y sociodemográficos.....	81
4.2 Escala de Evaluación de Síntomas Negativos (SANS).....	81
4.3 Escala de Evaluación de Síntomas Positivos (SAPS).....	82
4.4 Niveles plasmáticos de PRL.....	82
5. VALORES DE REFERENCIA Y GRAVEDAD DE LA HPRL.....	83
6. CÁLCULO DE LA DOSIS EQUIVALENTE DE RIS y PAL.....	83
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	83
RESULTADOS.....	85
1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA: DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS.....	85
2. VARIACIÓN DE LOS NIVELES DE PRL A LOS LARGO DE LAS 4 SEMANAS DEL ESTUDIO. FACTORES QUE INFLUYEN.....	88
3. NIVELES BASALES DE PRL. FACTORES QUE INFLUYEN.....	91
4. CORRECCIÓN DE HIPERPROLACTINEMIAS.....	92
5. GRAVEDAD DE LA HPRL.....	93
6. VARIACIÓN DE LA ESCALA SANS.....	95
7. VARIACIÓN DE LA ESCALA SAPS.....	97
DISCUSIÓN.....	99
1. Variación de los niveles de PRL a lo largo de 28 días de tratamiento adyuvante con 5mg/día de ARI. Factores que influyen.....	99
2. Factores que influyen en los niveles de PRL iniciales. Sexo, edad y meses en tratamiento.....	102
3. Gravedad asociada a la HPRL y cambios al añadir ARI.....	104
4. Psicopatología. Cambios en la escala SANS y SAPS.....	105
5. Fortalezas y limitaciones:.....	106
CONCLUSIONES.....	108
BIBLIOGRAFÍA.....	109

AGRADECIMIENTOS

Eskerrik asko lurgi, por tu paciencia infinita, por tu apoyo moral y logístico. Sin ti no lo hubiera conseguido. A Jokin y Ane por vuestro ánimo y paciencia. Siento el tiempo que os he robado; ¡os lo compensaré!

Si a alguien tengo que agradecer que este trabajo vea la luz es a mis directoras de tesis, la Dra. Mercedes Zumárraga y la Dra. Edurne Basterreche. Ha sido un camino largo, con una oposición por medio, y siempre habéis estado ahí, siempre. Gracias por creer en mí, por enseñarme, por acompañarme, por no dejar que tirase la toalla. Han sido muchos años trabajando juntas, gracias por todo lo que me habéis enseñado, a todos los niveles; os quiero.

Al Dr. Miguel Ángel González Torres por aceptar tutorizar esta tesis y hacerme el camino más fácil. Mila esker!

A la Unidad de Investigación de Neuroquímica del Hospital de Zamudio, pilar fundamental en este trabajo. Mil gracias a la Dra. Aurora Arrue y a Mabel por su apoyo y ayuda incondicional.

A la Unidad de Rehabilitación y de Subagudos del Hospital de Zamudio, Hospitales de Día de Zamudio, Las Arenas, Erandio, Basauri y Gernika por facilitarme el trabajo. A Olga Olivas, Ainhoa Barreiro, Julia Rodríguez, Aiala Gatón y Naiara Periañez por ayudarme en el reclutamiento.

A Conchi Moreno por su apoyo logístico, y sobre todo emocional, gracias Conchi por esos ánimos en los días más grises.

A Borja Santos, por sus consejos y ayuda con la parte de estadística.

A la Dra. Erkoreka por sus consejos.

A mis colegas de profesión, Ane, Uxu, Ari, Ainho, Oli, Esti, Olga, Naia, Eskar, mil gracias por estar siempre ahí.

A los pacientes, sobre todo tengo que agradecer este trabajo a todos los pacientes que de forma altruista han aceptado formar parte de él. Muchísimas gracias por vuestra confianza. Es mi deseo que los resultados de este trabajo sirvan para poder mejorar la asistencia que recibís cada día. Gracias, gracias de corazón.

LISTA DE ABREVIATURAS

AP: antipsicótico(s)
5HT: serotonina
ARI: aripiprazol
BHE: barrera hematoencefálica
DMO: densidad mineral ósea
DA: dopamina
DS: disfunción sexual
E: esquizofrenia
FSH: hormona folículo estimulante
GnRH: hormona liberadora de gonadotropina
HPRL: hiperprolactinemia
LH: hormona luteneizante
PRL: prolactina
PAL: paliperidona
RM: resonancia magnética
R: receptor(es)
RD2: receptor(es) dopaminérgico(s) D2
R5HT: receptor(es) serotoninérgicos
RIS: risperidona
RPRL: receptor(es) de la prolactina
SANS: Escala de síntomas negativos de la esquizofrenia
SAPS: Escala de síntomas positivos de la esquizofrenia

INTRODUCCIÓN

1.ESQUIZOFRENIA Y SALUD. PRÓLOGO

Las personas afectas de esquizofrenia (E), padecen una peor salud física y una menor expectativa de vida en comparación con la población general (1–5). Este hecho empieza a tomar especial relevancia entre las necesidades asistenciales de estas personas. La génesis de la sobremorbilidad es variada, influyendo sobre ella parámetros vinculados al estilo de vida, a la nutrición, a la propia enfermedad, y a los efectos secundarios de la farmacopea, entre otros.

Se ha documentado entre las personas diagnosticadas de E una mayor frecuencia de enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, dolores crónicos, fracturas y menor aptitud física que la población general (6).

La pérdida de salud física añade gravedad y percepción subjetiva de mayor impacto de la enfermedad mental y de la necesidad de su tratamiento. La E genera una importante discapacidad, con una estimación de Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD o *DALY*, *Disability Adjusted Life Years* por sus siglas en inglés) de 210,2 *DALYs* por 100,000 habitantes. Se trata de la tercera causa de minusvalía en la franja de edad entre los 15-45 años (7), por ello el abordaje abarca aspectos tanto médicos como sociales, siendo el objetivo terapéutico lograr la recuperación funcional de la persona. En esta línea, la mejora de la integración sociolaboral de las personas con E implica no sólo resolver aspectos relacionados con el estigma, sino también la mejora de aspectos funcionales, íntimamente relacionados con el diagnóstico y tratamiento de la patología psiquiátrica y enfermedades físicas concomitantes.

Además, estas personas tienen de 2-3 veces más riesgo de muerte prematura comparado con la población general. Un reciente metaanálisis, que analiza los años perdidos y esperanza de vida a nivel mundial entre las personas que padecen E, estima una pérdida de potenciales años de vida de 14,5 años (95CI 11,2-17,8), así como una esperanza de vida de 64,7 años (95% CI 61,1-68,3) (8). Si bien los problemas de salud física han sido generalmente minusvalorados en el pasado; en los últimos años, el interés y la preocupación por la detección y la atención de los problemas físicos en esta población ha aumentado, y así lo demuestra el hecho de que en la última década el Día Mundial de la Salud Mental se haya dedicado de forma específica a este tópico durante varios años (2004, 2010 y 2014).

Los fármacos antipsicóticos (AP) son el pilar del tratamiento de muchos trastornos psiquiátricos, incluida la E. Estos fármacos no están exentos de efectos secundarios, con implicaciones importantes para la salud física de estas personas, contribuyendo a la mayor morbi-mortalidad descrita. Además, los efectos secundarios de los AP pueden suponer el abandono del tratamiento y con ello nuevas recaídas, con un gran impacto en la evolución y pronóstico posterior, por lo que resulta indispensable ponderar las variables que condicionan la adherencia y preferencia por los diferentes AP.

Algunos efectos adversos de los AP son bien atendidos gracias a la evaluación y atención protocolizada, como por ejemplo la monitorización de los recuentos de la fórmula leucocitaria en el caso de la clozapina con el objetivo de prevenir la agranulocitosis y deficiencia en la serie blanca. Sin embargo, otros efectos adversos no se evalúan y tratan de forma sistematizada. Este es el caso de la hiperprolactinemia (HPRL), efecto secundario frecuente de algunos AP como la risperidona (RIS), paliperidona (PAL), amisulpride y la mayoría de los AP típicos. La prevalencia de la HPRL se estima entre el 30-70% de los pacientes que toman estos AP de forma continuada, y hasta en un 80% de los que los toman a corto plazo, sobre todo en poblaciones jóvenes (9). Se trata de un efecto secundario frecuentemente infravalorado y desatendido por los clínicos (9–11).

La HPRL puede provocar sufrimiento en el paciente (disfunción sexual), ser estigmatizante (ginecomastia en varones) y poner en riesgo la salud global con repercusión orgánica importante a medio y largo plazo. Esto puede afectar a la funcionalidad y satisfacción con el tratamiento comprometiendo la adherencia al mismo en mayor medida que la falta de eficacia. Los efectos adversos relacionados con la HPRL se han asociado a un descenso en los niveles de adherencia terapéutica (OR: 0,69; p=0,034) en pacientes afectados de E (9).

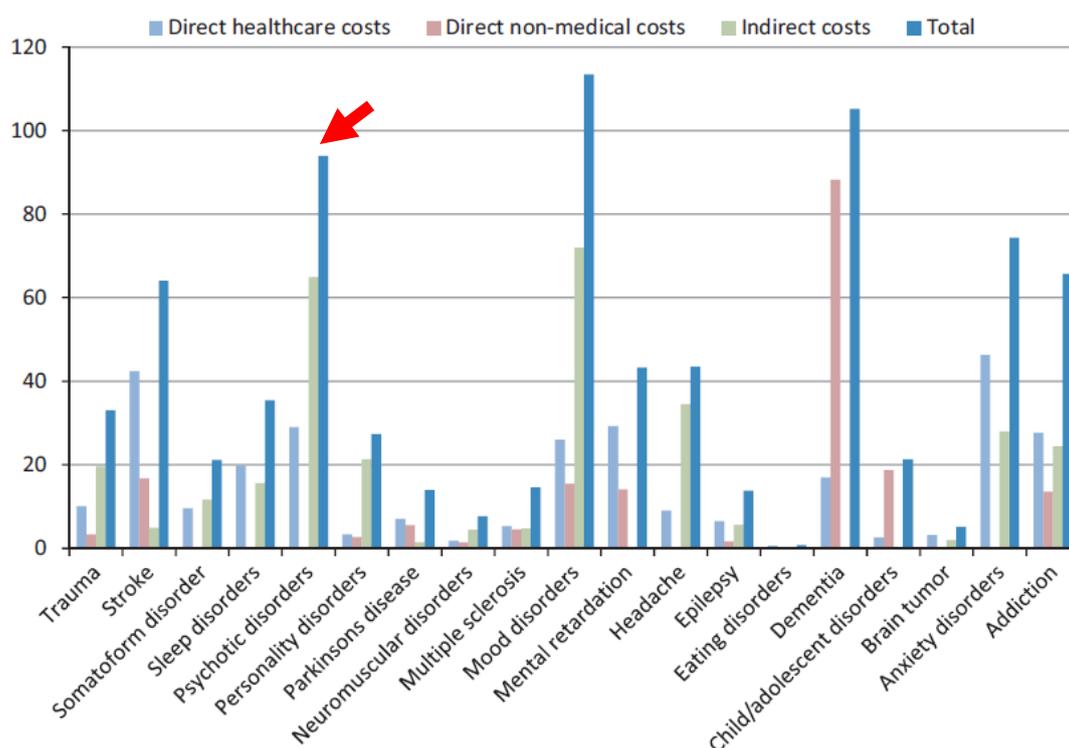
En la Unión Europea se calcula una prevalencia de los trastornos psicóticos entorno al 1,2%, con una incidencia de E de 15,2 por 100.000 personas. En España se calcula que existen unas 200.000-300.000 personas diagnosticadas de E y una estimación de entre 6 y 20 casos nuevos por cada 100.000 habitantes al año (12). Un número más que considerable y que justifica casi cualquier inversión en la investigación de esta enfermedad y en la asistencia a estos pacientes. La E representa un coste económico sustancial para el sistema de salud en Europa. Los trastornos psicóticos implican un gasto de 18.796 euros por paciente al año en Europa (figura 1). El coste total de los problemas de salud mental se estima en más del 4% del PIB, es decir, más de 600

billones de euros, en los 27 países de la UE (12). En España los costes totales de los problemas de salud mental son de 45.058 millones de euros (4,17% del PIB). Los trastornos psicóticos, de forma global, suponen un coste de 8.000 millones de euros al año.

Con el objetivo de ahorrar en los costes directos que supone actualmente la E, una de las estrategias propuestas a nivel europeo es mejorar la adherencia del paciente al tratamiento AP, la cual puede verse seriamente comprometida por efectos secundarios de los AP(13), como la HPRL.

Figura 1.

Costes absolutos y por tipo de coste de 19 enfermedades cerebrales en Europa (billion €PPP 2010)



Fuente: Olesen J. et al. 2012 (14).

Desde una perspectiva más cercana, dentro de los últimos programas estratégicos de la Red de Salud Mental de Bizkaia se recoge la necesidad de desarrollar estrategias para la mejora de la salud física en pacientes con trastorno mental grave de curso crónico como la E. Como consecuencia se ha desarrollado un programa específico llamado Ondo Bizi a nivel comunitario liderado por el personal de enfermería que

incluye la determinación de niveles de prolactina (PRL) a nivel basal y anualmente en las personas en tratamiento con AP, fundamentalmente E y trastorno bipolar. La realización de la presente tesis intenta dar un paso más en el esfuerzo de mejorar la calidad asistencial de las personas que padecen E. Parece obvio, que, para lograr una mayor calidad asistencial, debiéramos comprobar que los AP eficaces que disponemos sean también efectivos. Todas las partes involucradas en el mundo del medicamento: autoridades sanitarias, profesionales sanitarios, sociedades científicas e industria farmacéutica debieran concienciarse de este problema y aunar esfuerzos y estrategias con el objetivo de lograr un mejor servicio a las personas que padecen un trastorno mental grave como la E. En nuestra mano está el intentarlo.

2. PROLACTINA: ESTRUCTURA, FUNCIONES, REGULACIÓN Y NIVELES NORMALES

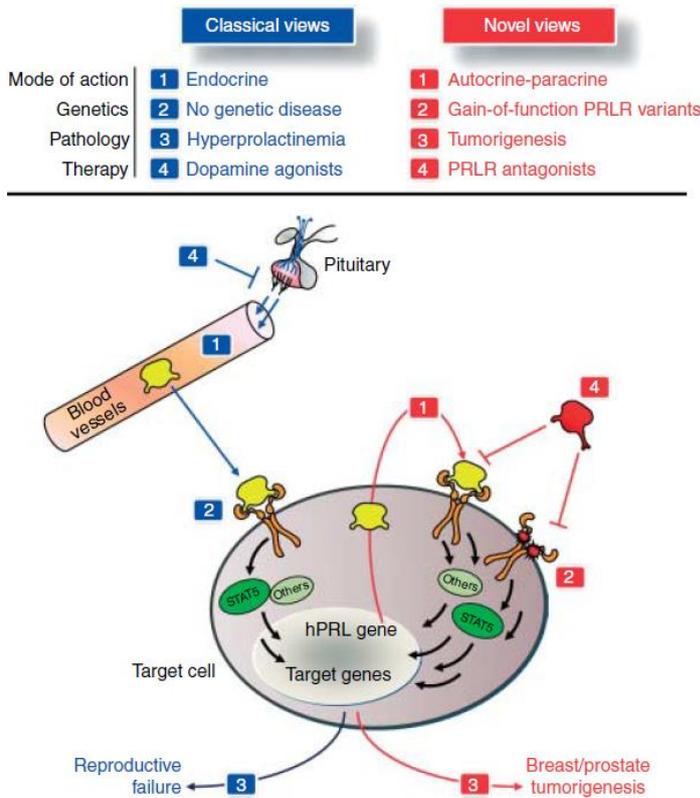
2.1 Estructura y novedades

La PRL, también llamada hormona lactotropina, es una hormona polipeptídica compuesta por 199 aminoácidos, con un peso molecular de 23 kDa, cuyo gen, en humanos, se encuentra situado en el brazo corto del cromosoma 6. Se trata de una hormona sintetizada y secretada principalmente por unas células especializadas de la hipófisis anterior (adenohipófisis), llamadas células lactotropas o lactototrofos. Estas células comprenden entre el 20 y el 50% de la población celular de la adenohipófisis (15,16).

Riddle identificó por primera vez la PRL como hormona hipofisaria en 1933 (17). La PRL recibe su nombre en base a su capacidad para promover la lactancia (Lat. Pro = para; lac, gen. Lactis = leche). Actualmente se sabe que su síntesis y secreción no está restringida a la hipófisis anterior, sino que también se secreta en otros órganos y tejidos; y se han identificado hasta 300 funciones para esta hormona en varias especies. Sin embargo, se desconoce cuántas y en qué medida esas funciones son relevantes en la especie humana (18,19). Como consecuencia, algunos autores han propuesto el cambio de su nombre por “omnipotentina” o “versatilina”(16). En la última década se ha publicado un importante número de estudios que van ampliando considerablemente la visión clásica de la fisiopatología de esta hormona (figura 2).

Figura 2.

Visión clásica y novedades respecto a la biología de la PRL



Fuente: *Bernichtein et al. 2010 (18)*.

En humanos, se ha demostrado la expresión de receptores de la PRL (RPRL) no solo en las células epiteliales de la glándula mamaria, sino también en diferentes células y tejidos como el cerebro, endometrio, ovario, testículos, próstata, páncreas, hígado, riñón, intestino, piel, pulmón, miocardio, células linfoides, adipocitos y células epiteliales (20). La existencia de RPRL en estos otros tejidos jugará un papel importante en varias de las manifestaciones clínicas a largo plazo de la HPRL (capítulo 6). También se ha demostrado que, en muchos de estos tejidos, se produce a su vez una síntesis y secreción local de PRL tipo paracrino (no dependiente de la dopamina [DA]), como por ejemplo en el tejido adiposo, glándula mamaria y próstata. Como consecuencia, la PRL no sólo se clasifica como una hormona sino como un factor autocrino/paracrino (19,21,22). Parece que la acción de la PRL producida en los tejidos extrahipofisarios quedaría limitada a su lugar de producción, no obstante, la posible contribución de esta PRL secretada a nivel extrahipofisario a los niveles circulantes de PRL no se ha evaluado aún (18).

Clásicamente, no se ha relacionado ninguna alteración genética (ni a nivel de ligando ni de receptor [R]), con la fisiopatología relacionada con la PRL. Sin embargo, se está estudiando la posible existencia de mutaciones tanto en el gen de la PRL como de su R. La mayoría de estos estudios se están realizando en base al estudio de las patologías en el tejido mamario. Se han detectado polimorfismos genéticos en el gen del RPRL, concretamente el RPRL-I146L, primer polimorfismo genético funcional identificado, con implicación fisiopatológica en el fibroadenoma múltiple mamario, existiendo indicios de su implicación en la carcinogénesis mamaria (18). Hasta ahora, se ha observado ausencia de respuesta terapéutica a los agonistas dopaminérgicos en el cáncer de mama. Sin embargo, teniendo en cuenta la existencia de polimorfismo genéticos funcionales del RPRL, se abre la posibilidad de poder ensayar nuevas estrategias terapéuticas que actúen directamente sobre el R o sus cascadas de señalización a nivel molecular. En este contexto, fármacos antagonistas del RPRL podrían ser buenos candidatos (18). Por ello, aunque todavía se sabe poco acerca de estos polimorfismos genéticos, los avances descubiertos podrían tener serias implicaciones a nivel terapéutico.

2.2 Funciones biológicas de la prolactina

FUNCIONES CLÁSICAS

La principal función de la PRL, y de ahí su nombre, es la *lactancia*. Durante el embarazo, la PRL junto con el estradiol, la progesterona, el lactógeno placentario, la insulina y el cortisol ejercen un efecto mamotrófico que se manifiesta en el crecimiento y desarrollo mamario (mamogénesis). Además, la PRL se encarga de iniciar la síntesis de leche tras el parto (lactogénesis) y mantener dicha secreción (galactogénesis) (16,20).

La PRL también influye en la acción de otras hormonas. Influye en las gónadas tanto directa como indirectamente. Directamente disminuyendo la sensibilidad de los R gonadales de la hormona luteneizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH). Y de forma indirecta inhibe la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), inhibiendo la secreción de LH y FSH lo que conlleva a la inhibición de la ovulación. De esta forma ante estados de HPRL se producirá un hipogonadismo hipogonadotrófico como veremos más en detalle en el capítulo 6 (20).

FUNCIONES “NO CLÁSICAS”

Pese a ser una hormona descubierta hace más de 80 años, gracias a los estudios realizados en la última década ha crecido de manera exponencial el conocimiento sobre muchas funciones biológicas en las que se vería implicada la PRL. A grandes rasgos podríamos clasificar estas nuevas funciones: 1) reproducción, 2) metabolismo, 3) osmorregulación y 4) inmunorregulación (15,22).

1. Reproducción:

Más allá de su implicación en la lactancia, la PRL parece que interviene en otras funciones importantes relacionadas con la reproducción en mamíferos. Por ejemplo, en roedores se ha observado que la PRL es la encargada de la *formación y mantenimiento de cuerpo lúteo*. Por otro lado, existen datos que sugieren que la PRL influye en la *conducta reproductiva*, como la receptividad femenina. De hecho, la disminución de la libido y fertilidad asociada a los niveles elevados de PRL durante la lactancia constituye una ventaja en la evolución de la especie (23). En humanos, también niveles altos de PRL se han asociado con reacciones psicósomáticas, incluida el embarazo psicológico. No obstante, los datos hasta la fecha no aportan conclusiones firmes y bien definidas sobre la implicación de la PRL sobre el comportamiento reproductivo femenino.

El *comportamiento maternal* es la conducta relacionada con la PRL que más se ha estudiado en múltiples mamíferos. La PRL no tendría una acción directa sobre la conducta, sino que se ha relacionado con una disminución de la latencia de reacción/inicio de conductas relacionadas con el cuidado maternal. Aunque no se ha estudiado en profundidad, la PRL podría ejercer su influencia también en el comportamiento paternal (16). De forma paralela, se ha observado aumento de la *neurogénesis* a nivel cerebral inducida por la PRL durante el embarazo en algunos mamíferos, relacionada directamente con las interacciones maternas con el recién nacido (24). Aunque se conoce que la PRL interviene de forma significativa en la conducta maternal en animales, en humanos no se ha demostrado (23).

2. Metabolismo:

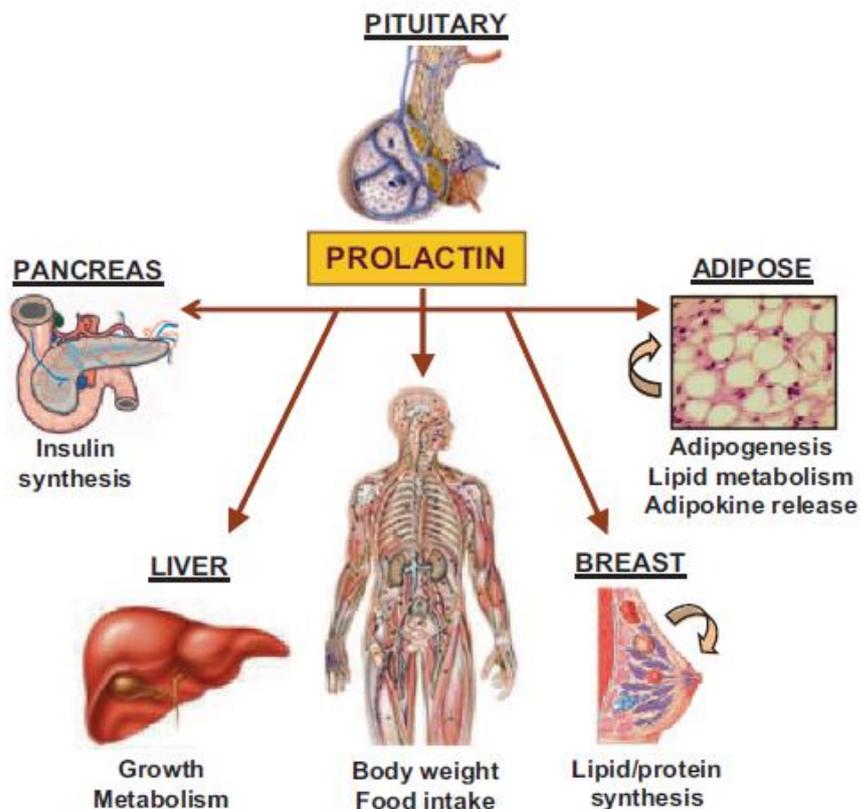
Se ha definido a la PRL como una *hormona metabólica*. La PRL interviene en la homeostasis metabólica regulando enzimas y transportadores clave asociados al metabolismo de la glucosa y los lípidos en muchos órganos diana (figura 3). En la glándula mamaria, la PRL aumenta la producción de proteínas, lactosa y lípidos de la leche. En el tejido adiposo, la PRL, generalmente, suprime el almacenamiento de los

lípidos y la liberación de adipocina. En el páncreas, estimula el crecimiento de los islotes y la secreción de insulina. En la próstata estimula la síntesis de citratos. Además, la PRL, a nivel de la glándula mamaria y el tejido adiposo, actuaría como factor autocrino y paracrino (21,22).

A pesar de los grandes avances y conocimientos alcanzados hasta la fecha, donde es indiscutible el papel que ejerce la PRL en la homeostasis metabólica, queda mucho por investigar en esta línea. A pesar de ser el hígado un órgano clave en la homeostasis metabólica en la especie humana y conocerse la existencia de la expresión de RPRL a este nivel en humanos, la investigación en este campo es escasa. Así mismo, falta conocer más en profundidad la relación de la PRL con la obesidad humana y la resistencia a la insulina que se produciría a través de la capacidad conocida de la PRL para alterar la síntesis y secreción de adipocinas (21).

Figura 3.

Acciones metabólicas generales de la PRL. La PRL puede llegar a los órganos diana a través de la circulación sanguínea desde la adenohipófisis o mediante la producción local en el tejido adiposo y los adipocitos mamarios.



Fuente: Ben-Jonathan y Hugo. 2015 (21)

3. Osmorregulación:

El papel de la PRL como *hormona osmorreguladora* es una de las acciones menos estudiada en profundidad. Se ha observado en estudios con mamíferos que la PRL activa el transporte de electrolitos a través de las membranas celulares regulando el equilibrio hidroelectrolítico (16). Por ejemplo, en modelos animales (mamíferos), la PRL es capaz de producir una reducción prolongada en la secreción de agua, sodio y potasio a través de los RPRL presentes en las células renales (25). También se han observado otros efectos, como el aumento de la secreción de sodio y cloro en el sudor, y de absorción de agua y sodio a nivel intestinal. En humanos, concretamente, se ha observado que la PRL causa una reducción del transporte de agua en la membrana amniótica (20); sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar esta posible función de la PRL (16).

4. Inmunoregulación:

A nivel inmunitario, la PRL no sólo se sintetiza en algunas células inmunes, sino que también se conoce su implicación en la proliferación y diferenciación de una variedad de células en el sistema inmune actuando como una citocina (26). La PRL se sintetiza en los linfocitos y otras células inmunes; además ciertas células como los linfocitos T, los linfocitos B y los macrófagos presentan en sus membranas celulares RPRL. El propio RPRL se relaciona estructuralmente con la familia de las citocinas. La PRL sintetizada localmente por los linfocitos y sus acciones paracrinas y autocrinas tendrían significado funcional. Por ejemplo, se sabe que la PRL actúa como cofactor estimulador de los linfocitos T; la propia activación de los linfocitos T y su proliferación estimulan de forma recíproca la secreción local de PRL por estas células (20). También se ha observado que promueve la adhesión de algunas células mononucleares circulantes (leucocitos) a células endoteliales, viéndose involucrada en los procesos inflamatorios (27). La PRL jugaría un papel importante en la *regulación de la respuesta humoral y celular* a nivel fisiológico y patológico, como ocurre en algunas enfermedades autoinmunes (capítulo 6).

2.3 Secreción y regulación

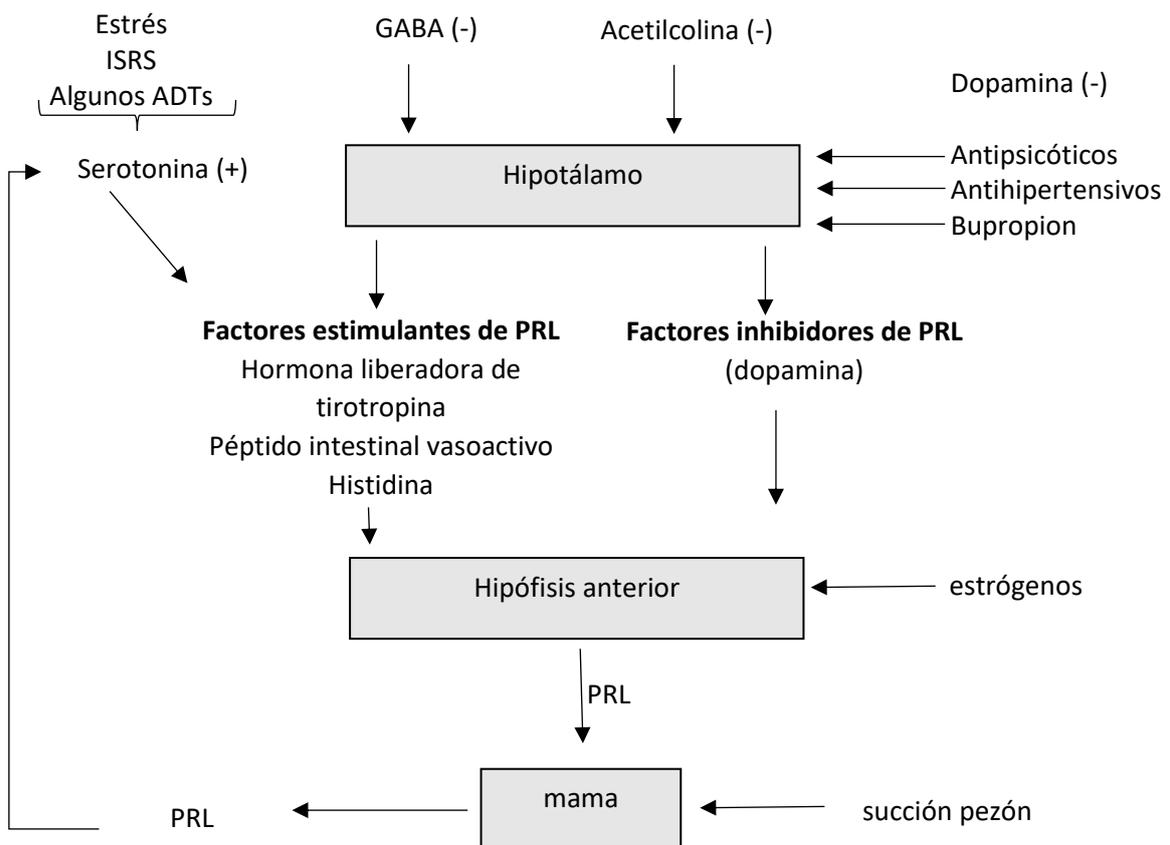
La secreción de la PRL por la adenohipófisis es pulsátil, con 13-14 picos al día y un intervalo interpulso de unos 95 minutos. Sigue un ritmo circadiano; con un nivel máximo a las 4 horas de haberse iniciado el sueño y un nivel mínimo 6 horas después del despertar (16) (28). Los estímulos fisiológicos más importantes de la secreción de PRL son la succión del pezón, el aumento de los niveles de estrógenos, el sueño, el

coito y el estrés. El estrés incrementa la secreción de PRL por un mecanismo probablemente dependiente de la DA, aunque también se han visto involucradas otras sustancias hipotalámicas como la serotonina (5HT) y la histamina. La relevancia fisiológica del aumento de PRL en respuesta al estrés es aún desconocida, pero se ha postulado que pudiera tener un efecto protector de tipo inmunomodulador (16,19).

La regulación de la secreción de PRL es compleja y está mediada tanto por hormonas esteroideas como por neurotransmisores que actúan como factores estimulantes o inhibidores de la secreción de la PRL. Estos factores reguladores de la secreción de PRL son de origen hipotalámico, hipofisario o periférico, y actúan de manera directa o indirecta sobre las células lactotropas (15). En la figura 4 se muestran, de forma esquemática, los mecanismos de regulación involucrados en la secreción de la PRL.

Figura 4.

Mecanismos de regulación que intervienen en la secreción de PRL



Fuente: Halbreich et al. 2003 (29). ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ADT: antidepresivos tricíclicos; PRL: prolactina

La **DA** es el principal factor inhibitorio de la secreción de PRL tanto en animales como en humanos. La DA inhibe la secreción de PRL a través de las vías dopaminérgicas tuberoinfundibular y tuberohipofisaria. La vía tuberoinfundibular la conforman un conjunto de neuronas a nivel del núcleo arcuato del hipotálamo; se trata del sistema más importante en la regulación de la secreción de PRL en humanos. Estas neuronas liberan DA en los espacios perivasculares de la eminencia media y desde ahí se transporta a través de los vasos portales hasta la adenohipófisis. La otra vía inhibitoria de la DA, el tracto tuberohipofisario, también se origina en el núcleo arcuato del hipotálamo y se proyecta a la adenohipófisis intermedia y posterior, así la DA liberada al torrente sanguíneo llega a las células lactotropas a través de los vasos portales cortos. En las células lactotropas la DA se une a los receptores dopaminérgicos D2 (RD2) en la membrana celular, inhibiendo la transcripción, síntesis y liberación de la PRL (15,23). De esta forma la inhibición de la transmisión de la DA, especialmente a través del bloqueo de los RD2 en las células lactotropas, da como resultado la desinhibición de la secreción de PRL. Cuanto mayor es el bloqueo de los RD2 mayor será la elevación de los niveles de PRL. Como veremos más adelante en el capítulo 4, éste es el principal mecanismo por el que los AP, a través de su antagonismo a nivel de RD2 pueden aumentar los niveles de PRL (15,29).

Estudios en animales y humanos han demostrado el papel de la **5HT** como factor estimulador de la secreción de PRL y parece que media en los picos nocturnos de elevación de PRL y los aumentos inducidos por la succión del pezón durante la lactancia (23). La 5HT tiene un papel estimulante en la secreción de PRL a través de un mecanismo complejo, tanto a nivel hipotalámico como hipofisario. Aunque se ha observado un efecto directo pro-secretor de PRL a nivel de la adenohipófisis, la 5HT es principalmente un modulador indirecto a través del hipotálamo principalmente. Las vías serotoninérgicas implicadas en la regulación de la secreción de PRL se originan en las células del núcleo dorsal del rafe, terminando en el núcleo paraventricular del hipotálamo, ejerciendo su acción a través de los receptores 5HT1A y 5HT2A. El núcleo paraventricular, además, contiene células que producen oxitocina y péptido intestinal vasoactivo, ambos considerados también factores estimulantes de la secreción de PRL. Así, el aumento de los niveles de PRL mediado por la 5HT, probablemente se produzca a través de la estimulación de otros factores estimulantes de la secreción como la oxitocina, el péptido intestinal vasoactivo, la hormona liberadora de tirotrópina, la histidina... entre otros (15,23,29). Por otro lado, aunque los datos farmacológicos y anatómicos indican que el núcleo paraventricular representa un importante sitio de regulación de la liberación de PRL inducida por la 5HT, su ablación no elimina por

completo la elevación de la PRL mediada por los agonistas serotoninérgicos, lo que demuestra que otras vías también contribuyen a la liberación de PRL inducida por la 5HT. Por ejemplo, se ha sugerido una vía alternativa por la que la 5HT estimularía la secreción de PRL a través de la inhibición de las neuronas dopaminérgicas de la vía tuberoinfundibular (15). Existe una mayor evidencia del papel estimulante de la 5HT en la secreción de PRL por mediación de las neuronas GABA, que serían estimuladas por la 5HT, provocando la acción inhibitoria del GABA sobre las neuronas dopaminérgicas en la vía tuberoinfundibular, inhibiendo la inhibición tónica de la DA, con aumento de la secreción de la PRL como resultado (15,23,29). Con todo esto, parece claro el papel de la 5HT en la regulación de la secreción de PRL, siendo su acción tanto directa como indirecta a través de múltiples y complejos mecanismos.

Los **estrógenos** pueden estimular la secreción de PRL por varias vías: directamente actuando sobre las células lactotropas, aumentando la sensibilidad a la hormona liberadora de tirotropina, contrarrestando el efecto inhibitorio de la DA inhibiendo su síntesis a nivel de las neuronas tuberoinfundibulares, reduciendo el número de RD2 en los lactotrofos y a través de una regulación al alza de la expresión del gen del RPRL (15,23).

Son muchas las sustancias endógenas que se han identificado como factores estimulantes de la secreción de PRL, como la somatostatina, acetilcolina, endotelinas, norepinefrina, hormona del crecimiento, hormona liberadora de tirotropina, angiotensina II, vasopresina, galanina, y otras muchas. En la tabla 1 se muestra un resumen de las sustancia endógenas identificadas como factores reguladores de la secreción de PRL, no obstante la implicación fisiológica en humanos de muchas de ellas aún es desconocida (15,23,29).

Tabla 1.

Sustancias endógenas implicadas en la secreción de PRL

FACTORES ESTIMULANTES		FACTORES INHIBITORIOS
Serotonina	Colecistoquinina	Dopamina
TRH	Bombesina	GABA
Estrógenos	Secretina	Somatostatina
VIP	Gastrina	Acetilcolina

FACTORES ESTIMULANTES		FACTORES INHIBITORIOS
Isoleucina, histidina	Galanina	Glucocorticoesteroides
Péptidos opioides	Calcitonina	GnRH
GHRH	Péptido del gen calcitonina	
Oxitocina	Timosina factor 5	
Vasopresina	Melatonina	
Histamina	Otros factores hipófisis posterior?	
Bradiquinina	FAP	
Angiotensina II	FCE	
Neurotensina	MSH	
Sustancia P		
CRH ?		

Fuente: *Halbreich et al. 2003 (29)*. TRH: *hormona liberadora de tirotropina*, VIP: *péptido intestinal vasoactivo*, GHRH: *hormona liberadora de hormona de crecimiento*, ?:*sin confirmar*; FAP: *factor de activación plaquetaria*; FCE: *factor de crecimiento epidérmico*, MSH: *hormona estimulante de melanocitos*, GnRH: *hormona liberadora de gonadotropina*, CRH: *hormona liberadora e corticotropina*

2.4. Niveles normales de prolactina en sangre

Los niveles normales de PRL varían según el sexo, siendo de entre 10 y 20 ng/ml en el caso de los hombres, y entre 10 y 25 ng/ml en el caso de las mujeres (no embarazadas y no lactancia). Cuando se usa la medida estándar de la Organización Mundial de la Salud 84/500, 1 ng/ml es equivalente a 21,2 mIU/L (30), resultando niveles normales en mujeres < 530 mIU/L y en hombres < 424mIU/L (9). Entre las mujeres existe mayor variabilidad; siendo mayores los niveles de PRL entre las mujeres premenopáusicas que postmenopáusicas. Y entre las premenopáusicas, se ha observado que los niveles varían en función del ciclo menstrual, siendo mayores en la segunda mitad del ciclo. Este dato tendría su valor a la hora de mejorar la utilidad y precisión de las pruebas de medición de PRL si se aplicaran intervalos específicos de referencia para cada fase del ciclo menstrual. Se recomienda que los niveles de PRL se midan en la fase folicular (antes de la mitad del ciclo menstrual) (15).

3. HIPERPROLACTINEMIA: DEFINICIÓN, CAUSAS y PREVALENCIA

3.1 Definición y causas

La HPRL se define como la existencia de niveles de PRL en sangre por encima del límite superior de lo definido como “normal”. Es decir, >25ng/ml en el caso de las mujeres (no embarazadas, y no lactancia), y > 20ng/ml en el caso de los hombres. Sin embargo, la definición de HPRL patológica se solapa con la HPRL fisiológica, como la que ocurre durante el embarazo y la lactancia. Por ello, es importante conocer las causas fisiológicas que aumentan los niveles de PRL (tabla 2 y figura 5).

Por otro lado, se han definido niveles de gravedad de la HPRL, que pueden determinar la repercusión clínica de la elevación en los niveles de PRL. Serri et al. (31) definieron los niveles de PRL en sangre en base a esta gravedad de la siguiente manera:

HPRL		
LEVE	MODERADA	GRAVE
< 50ng/ml (<1000 mIU/L)	51-75 ng/ml (1000-1600 mIU/L)	>100 ng/mL (>2120 mIU/L)

La “gravedad” de los niveles de PRL hace referencia a que, en general, el grado de hipogonadismo sería proporcional al grado de elevación de la PRL (9).

Tabla 2.

Posibles causas de HPRL

FISIOLÓGICAS	PATOLÓGICAS	FARMACOLÓGICAS
Embarazo	<i>Patologías hipofisarias:</i>	Antagonistas RD2:
Lactancia	Prolactinoma	AP 1ª generación (33-87%)
Estimulación pezón	Adenomas	Fenotiazinas
Actividad sexual	Sdr. silla turca vacía	Tioxantenos
Edad neonatal	Sección tallo hipofisario	Butirofenonas
Estrés*	Hipofisitis linfoide	AP 2ª generación
Sueño*	Acromegalia	Paliperidona (70-100%)
Ejercicio físico*	Enfermedad Cushing	Risperidona (72-100%)
	<i>Patologías SNC:</i>	Quetiapina (0-29%)
	Tumores	Olanzapina (6-40%)
	Craneofaringioma	Amisulpirida (≈100%)
	Sarcoidosis	Otros antagonistas RD2:
	Lesiones médula espinal	Amoxapina

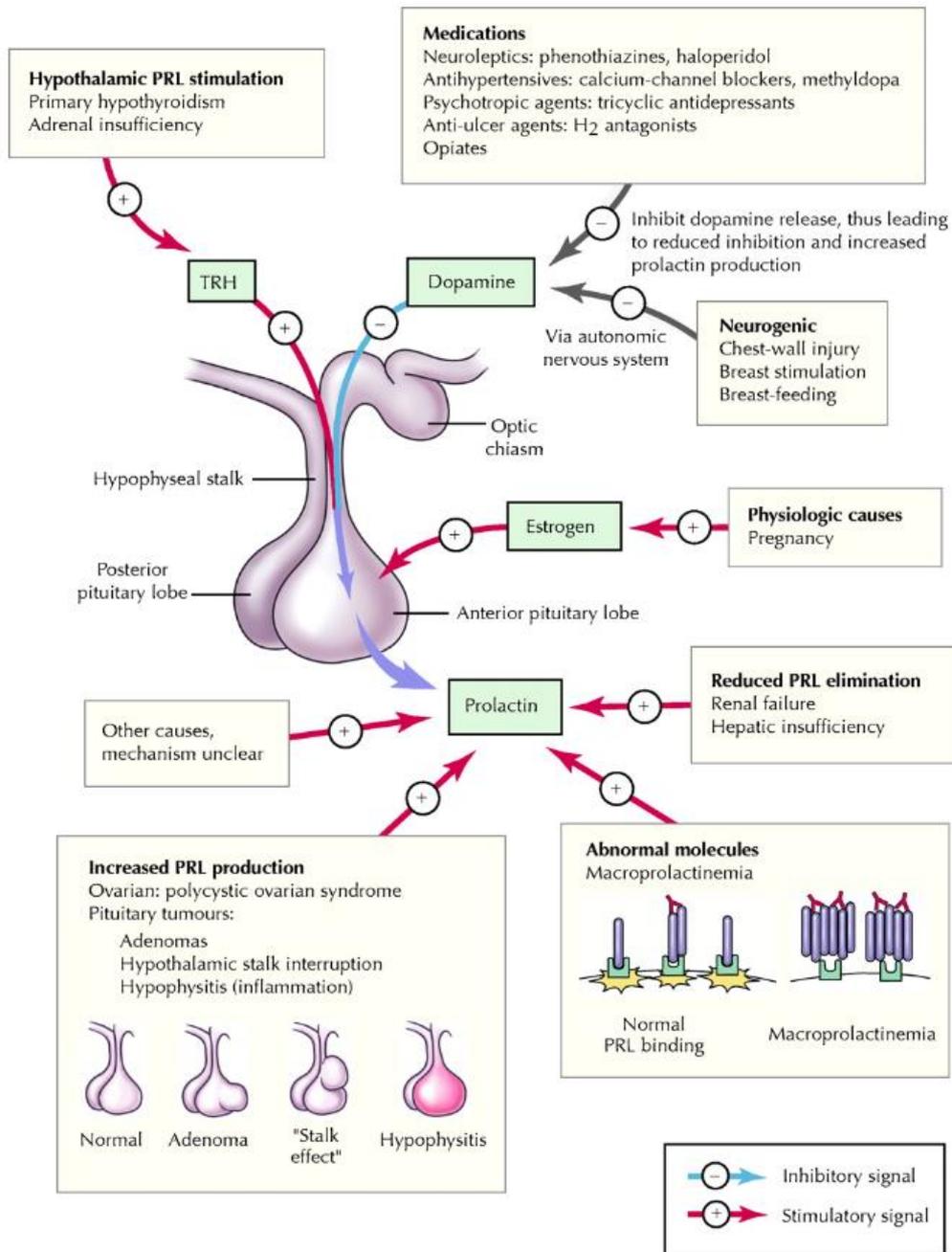
FISIOLÓGICAS	PATOLÓGICAS	FARMACOLÓGICAS
	Enf. granulomatosas	Metoclopramida
	Enf. vasculares	Domperidona
	Enf. autoinmunes	Antidepresivos:
	Tumores/metástasis	Tricíclicos
	hipotalámicas	Tetracíclicos
	Irradiación craneal	IMAOs
	Convulsiones	ISRS**
	<i>Patologías sistémicas:</i>	Opiáceos y cocaína
	Hipotiroidismo severo	Antihipertensivos:
	Cirrosis	Metildopa
	Insuficiencia renal crónica	Verapamilo
	Sdr. ovario poliquístico	Reserpina
	Tumores secretores	Labetalol
	estrógenos	Estrógenos/ACO/antiandrógenos
	Pseudociosis	Antagonistas H ₂ (?)
		Inhibidores proteasa (?)
		Benzodiacepinas
		(ocasionalmente)
		Alprazolam
		Otras
		Fenfluramina
		Alcohol

Fuente (adaptado): *Peuskens et al. 2014; Holt. 2008; Madhusoodanan et al. 2010; Halperin Rabinovich et al. 2013 y Bushe et al. 2008. (15,19,32–34).*

**: aumento temporal de la secreción de PRL. **: Paroxetina, citalopram y fluvoxamina: provocan un aumento mínimo, pero no por encima de valores normales. No se han observado aumento de niveles de PRL por el uso prolongado de otro tipo de antidepresivos como nefazodona, bupropion, venlafaxina o trazodona. SNC: Sistema Nervioso Central; IMAOs: inhibidores de la monoamino oxidasa, ISRS: inhibidores selectivos de la receptación de serotonina; ACO: anticonceptivos orales.*

Figura 5.

Causas de HPRL



Fuente: Serri et al. 2003 (31)

3.2: Prevalencia

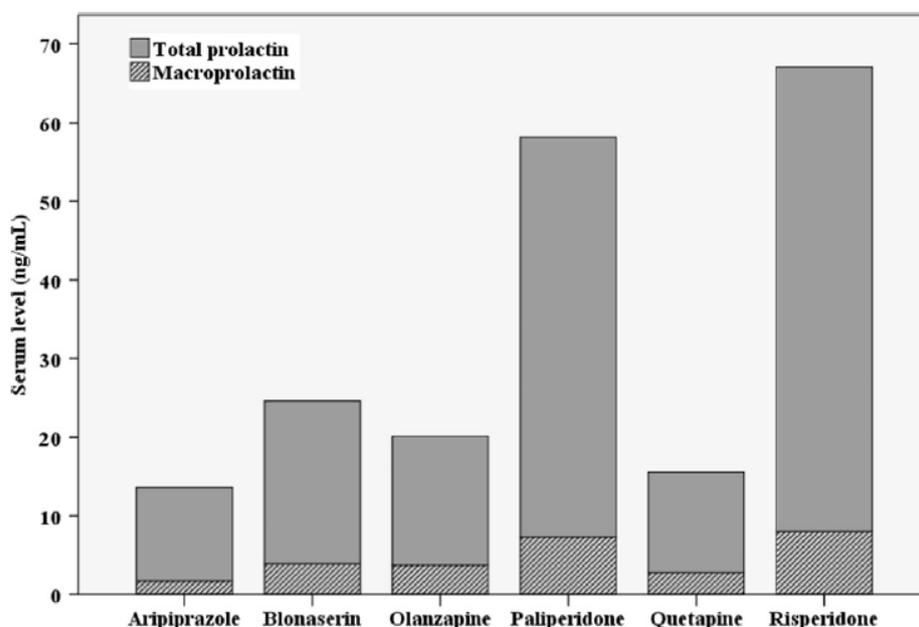
La prevalencia de HPRL en la población general es del 0,7% en hombres y del 3,5% en mujeres, siendo las causas más comunes las iatrogénicas (28). Aunque la HPRL patológica puede ser debida a diferentes causas, como hemos visto en la tabla 2 y figura 5, la exposición a fármacos es la causa no fisiológica más frecuente, siendo los

AP los fármacos más frecuentes (9). También se han relacionado con la HPRL los fármacos antidepresivos, en especial aquellos con actividad serotoninérgica. La HPRL por antidepresivos suele ser asintomática, pero empeora la causada por AP al combinarse con ellos. La HPRL iatrogénica por AP se aborda más ampliamente en el siguiente capítulo.

Otra causa de hallazgo de HPRL es la macroprolactina, una forma trimérica de la PRL que se reconoce inmunológicamente en el laboratorio y que no se corresponde con síntomas clínicos ya que no es fisiológicamente activa y no interacciona con el RPRL. En caso de encontrar HPRL moderada en pacientes asintomáticos con función gonadal y reproductiva intactas, hay que pensar en una macroprolactinemia, que llega a explicar el 10%-40% de las HPRL encontradas (9,28). En la figura 6 se muestran los datos de un estudio reciente en el que valoran en qué medida los AP no sólo aumentan los niveles de PRL sino también de macroprolactina. Observan como los niveles tanto de PRL como de macroprolactina son significativamente más altos en pacientes tratados con RIS y PAL que con otros AP atípicos. Además, los niveles de PRL eran significativamente más altos que los niveles de macroprolactina en cada grupo de AP ($p < 0,01$) (35).

Figura 6.

Niveles de PRL y macroprolactina en pacientes psiquiátricos en tratamiento con AP atípicos



Fuente: *Park et al. 2016* (35)

4. HIPERPROLACTINEMIA SECUNDARIA A FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

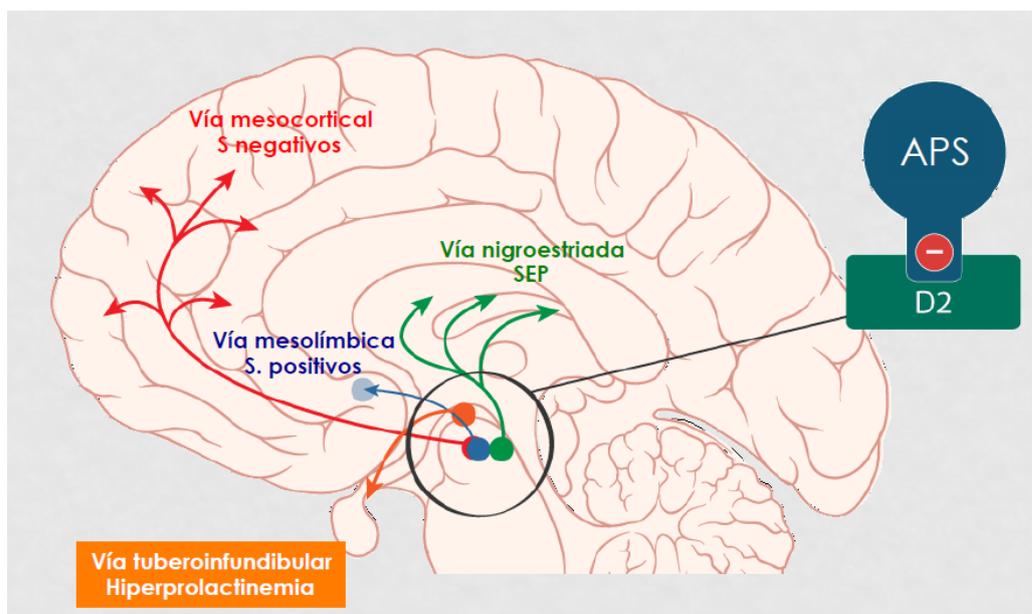
4.1 Mecanismo

Como ya hemos introducido en el capítulo 3 la causa más frecuente de HPRL no fisiológica es la exposición a fármacos y, entre todos ellos, los fármacos AP son los que más la provocan, con gran diferencia respecto a los demás (36,37). Por otra parte, los trastornos psicóticos precisan de un tratamiento farmacológico de forma crónica, con lo cual la HPRL por AP se convierte en un problema relevante en estos pacientes. Se estima una prevalencia de HPRL por AP por encima del 70% entre los pacientes con E (10,38).

El efecto antipsicótico propiamente dicho de estos fármacos viene definido por el antagonismo dopaminérgico a nivel mesolímbico, disminuyendo la hiperactividad dopaminérgica a este nivel asociado a la aparición de síntomas psicóticos. Tal y como se muestra en la figura 7, el antagonismo en las otras vías dopaminérgicas cerebrales conlleva la aparición de efectos no deseados como la HPRL. El mecanismo por el que los AP producen HPRL viene definido por el bloqueo de los RD2 de las células lactotropas de la adenohipófisis, impidiéndose así el freno que la DA ejerce en la síntesis de PRL y como consecuencia se produce una elevación de sus niveles en sangre (23,30).

Figura 7.

Bloqueo dopaminérgico en las 4 vías en el SNC



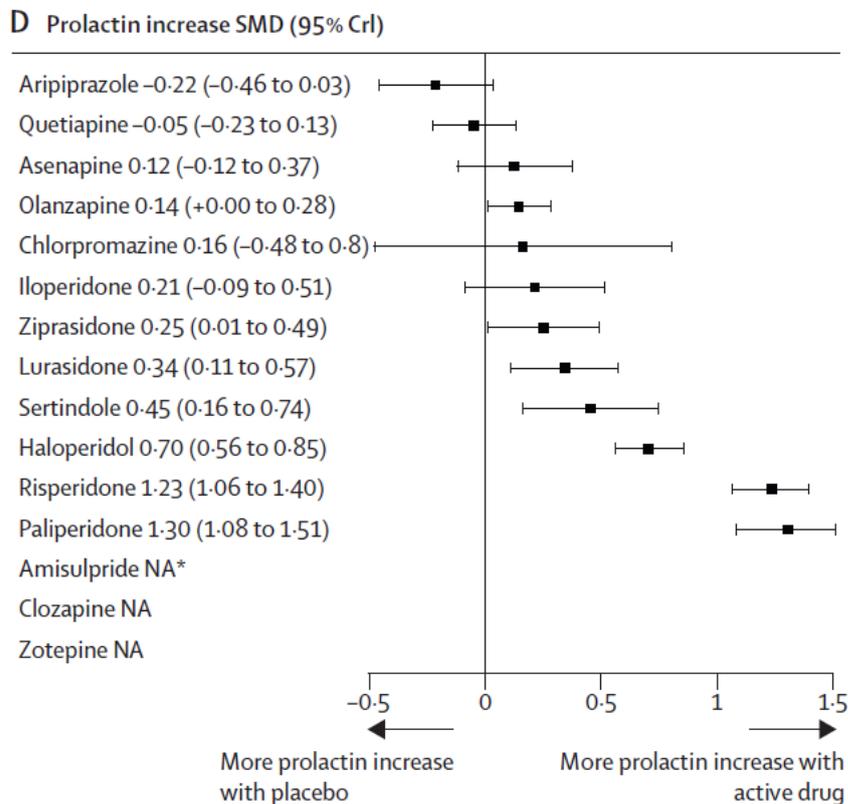
Fuente: <https://www.pngegg.com/es/png-cxmah> (39). SEP: síntomas extrapiramidales, s: síntomas; APS: antipsicóticos (-): bloqueo; D2: receptores dopaminérgicos D2

La elevación de la PRL se inicia pocas horas después del inicio del tratamiento AP y al cabo de 3-9 semanas de tratamiento los niveles de PRL pueden llegar a superar hasta 10 veces los valores normales (40). Al suspender el tratamiento AP los niveles de PRL tardan unas 3-4 semanas en reducirse, dependiendo de la vida media del fármaco y de su acumulación en los tejidos grasos. En caso de que el fármaco se administre en forma inyectable de larga duración, los niveles de PRL pueden tardar en reducirse hasta 6 meses (23).

El aumento de los niveles de PRL secundario al tratamiento con fármacos AP depende, sobre todo del tipo de AP (41). Todos los AP pueden producir HPRL, sin embargo, no todos lo hacen con la misma frecuencia (figura 8), ni con la misma intensidad (figuras 9 y 10). En base a la capacidad de los distintos AP para producir HPRL, se ha establecido la clasificación entre AP hiperprolactinémicos (o “prolactin-raising” en inglés) y AP asociados en menor medida a HPRL (“prolactin-sparing”) (42).

Figura 8.

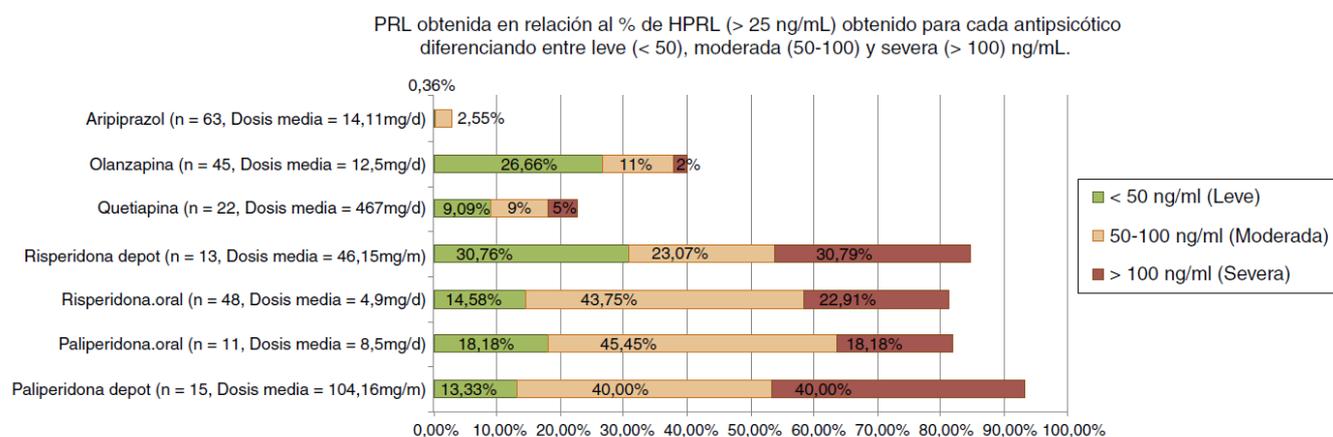
Comparativa del aumento de los niveles de PRL de diferentes AP respecto a placebo, en E (metaanálisis)



Fuente: *Leucht et al. 2013 (42)*

Figura 9.

Frecuencias de HPRL secundaria a diferentes AP por niveles de gravedad



Fuente: *Montejo et al. 2016 (37)*

Figura 10.

Capacidad de los diferentes AP para producir HPRL

	Sustained hyperprolactinaemia	Transient hyperprolactinaemia
First Generation		
Chlorpromazine	✓	
Haloperidol	✓	
Perphenazine	✓	
Thioridazine	✓	
Second Generation		
Amisulpride	✓	
Aripiprazole		✓
Clozapine		✓
Olanzapine		✓
Paliperidone	✓	
Quetiapine		✓
Risperidone	✓	
Sertindole		✓
Zotepine		✓

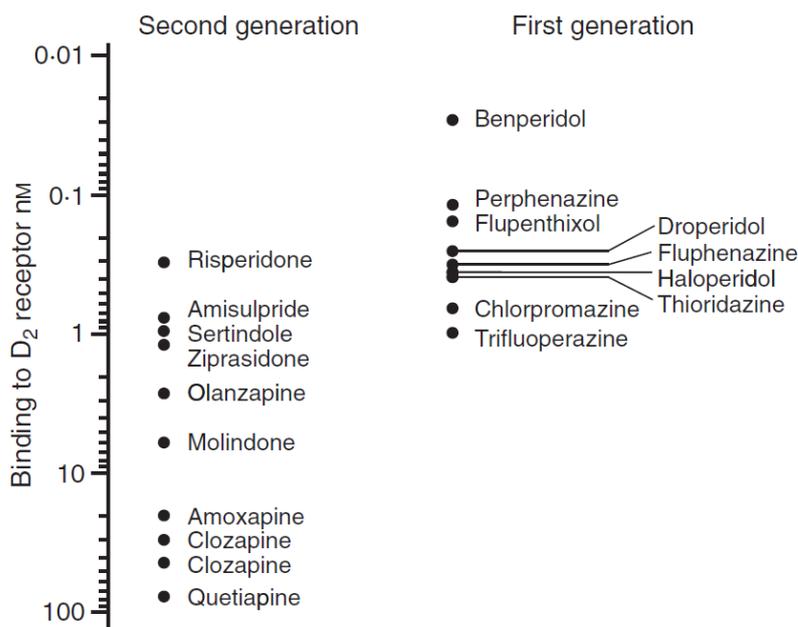
Fuente: *Holt & Peveler. 2011 (43)*

La diferente afinidad por los RD2 de los distintos AP (figura 11) es uno de los principales mecanismos diferenciales en cuanto a la capacidad de producir HPRL, aunque no el único. Otros factores como la rapidez con la que se disocia del R el AP,

así como la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) van a ser claves.

Figura 11.

Afinidad RD2 de los distintos AP



Fuente: Holt & Peveler. 2011 (43) La afinidad de un fármaco viene definida por la constante de inhibición (K_i nM), a mayor afinidad por el R se representa con un número menor. No representados en gráfica: aripiprazol (ARI): $K_i=0,34$ nM; PAL: $K_i=0,4$ nM.

Por otro lado, hay que tener en cuenta por cuanto tiempo el AP bloquea el RD2 y su capacidad para atravesar la BHE. De esta forma la constante de disociación del RD2 (figura 12) y la liposolubilidad del fármaco van a determinar que un AP sea PRL-raising o PRL-sparing.

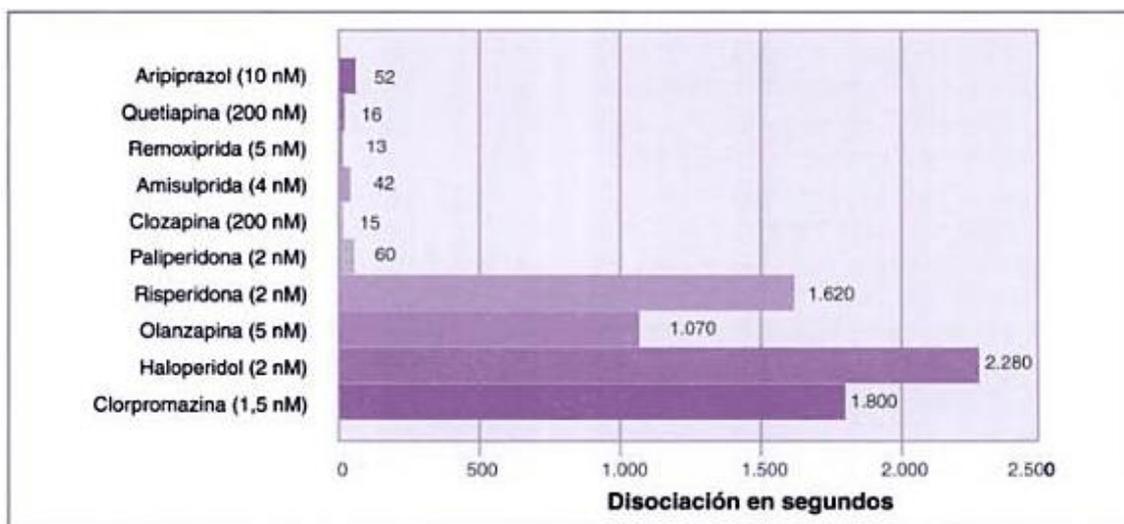
Constante de disociación en RD2:

En la figura 12 se muestran las constantes de disociación de los AP en el RD2. Los AP menos relacionados con HPRL iatrogénicas tienen una rápida disociación del RD2, como sería el caso de la clozapina y quetiapina que son los AP que más rápidamente se disocian. La RIS, por el contrario, tiene una lenta disociación del RD2, lo que resulta en un bloqueo más prolongado y como consecuencia mayor elevación de los niveles de PRL. Los AP-típicos también tienen una alta afinidad por el RD2 y lenta disociación.

Sin embargo, el amisulpride, AP con gran capacidad para producir HPRL, se disocia rápido del RD2, por lo que otras variables como la liposolubilidad del AP van a ser importantes.

Figura 12.

Constantes de disociación de los AP en el RD2 (K_{off} : nM)



Fuente: *Chinchilla Moreno A. (2008) (44)*

Liposolubilidad:

Como la hipófisis anterior se encuentra fuera de la BHE, la capacidad de los AP de atravesarla es otro factor a tener en cuenta. La baja liposolubilidad de algunos AP hace que no atraviesen bien la BHE, estén mucho tiempo fuera de ella y actúen durante más tiempo sobre la vía túbero-infundibular (bloqueando los RD2 en las células lactotropas de la adenohipófisis), y como consecuencia se produce un aumento en los niveles de PRL (15,45,46). En la actualidad se ha establecido que la relación entre la concentración del AP en el cerebro y en plasma, medidos mediante PET-TAC, podría convertirse en un buen biomarcador para conocer el riesgo de HPRL de cada AP (47).

4.2 AP PRL-raising

A este grupo pertenecen los AP-típicos, y entre los AP-atípicos, el amisulpride, el sulpiride, la RIS y la PAL. Son el grupo de AP asociados a mayores incrementos en los niveles de PRL y con mayor frecuencia, estimándose una prevalencia de HPRL para los AP- PRL-raising del 70-100% (34).

AP-típicos (1ª generación):

Entre los pacientes que toman AP típicos el 40-90% tienen HPRL (30). Son potentes antagonistas de los RD2, poco selectivos bloqueando las 4 vías dopaminérgicas, con alta afinidad y lenta disociación sobre el RD2. Producen HPRL de forma significativa (hasta 5-10 veces por encima de los valores normales) en un 33-87% de casos (34,48). Entre ellos, destacan los fármacos que pertenecen a la familia de las fenotiazinas y las butiferas (clorpromazina, levomepromazina, haloperidol). Se ha descrito el aumento de los niveles de PRL como efecto dosis dependiente, no obstante, se han relacionado importantes aumentos de los niveles de PRL con dosis diarias relativamente bajas (15,49).

Amisulpride/Sulpiride:

El amisulpride, relacionado estructuralmente con otra vieja benzamida hiperprolactinéica (sulpiride), es probablemente el AP con mayor potencial para elevar la PRL, con una prevalencia observada del 90-100% de los casos (15,34). Chen et al. (50) observaron que el amisulpride aumentaba los niveles de PRL en mayor medida que el sulpiride y la RIS. Este AP tiene una rápida disociación del RD2, pero su baja liposolubilidad hace que permanezca fuera de la BHE por un tiempo prolongado y aumente los niveles de PRL. La HPRL relacionada con el amisulpride es independiente de la dosis y duración del tratamiento. Produce HPRL incluso con dosis bajas (50mg/día), y se normalizan los niveles de PRL de forma relativamente rápida tras su retirada, en aproximadamente tres meses (15,51).

Risperidona:

Se ha descrito que la RIS causa HPRL en el 72-100% de los casos (34,36). Presenta una alta afinidad por los RD2, lenta disociación receptorial y baja permeabilidad a través de la BHE (52-55). Tanto la RIS como la PAL producen HPRL de forma incluso significativamente superior a los AP típicos a dosis equivalentes (15,34,56). Se ha descrito que concentraciones plasmáticas terapéuticas de RIS aumentan en 30-60ng/ml los niveles de PRL, sin embargo, se han observado elevaciones importantes con dosis pequeñas de RIS (15). Parece que existe cierta evidencia de que el aumento de los niveles de PRL por RIS (y PAL) son dosis dependientes (56,57), incluso con la formulación depot (15,58).

Paliperidona:

Algunos estudios sugieren que el efecto hiperprolactinéico de la RIS es debido a su metabolito activo, la 9-hidroxisisperidona (paliperidona) (15,34). La PAL tiene una

afinidad similar a la RIS por los RD2, si bien se disocia más rápidamente del RD2 , pero es menos lipofílica que la RIS, con mayor dificultad para atravesar la BHE (45). Es un fármaco aprobado en Europa en el año 2007; en los ensayos clínicos para su comercialización se observó que aumentaba x4 los niveles de PRL en hombres y x5 en mujeres tras 6-9 meses de tratamiento (34). Se ha observado una capacidad similar a RIS para aumentar los niveles de PRL, tanto en voluntarios sanos como en personas con E (15,34,59,60).

4.3 AP PRL-sparing

En general todos los AP atípicos tienen capacidad de aumentar los niveles de PRL. Sin embargo, los AP de segunda generación (excepto el amisulpride, la RIS, y la PAL) tienen una menor tendencia a aumentar los niveles de PRL que los AP-típicos (49,61). Inicialmente, se intentó explicar este fenómeno en base a su bloqueo dopaminérgico más selectivo, con diferente afinidad por los RD2 y su antagonismo sobre receptores serotoninérgicos (R5HT) 2A. El antagonismo R5HT2A puede revertir el antagonismo RD2 en la vía tuberoinfundibular evitando así la aparición de HPRL. Sin embargo, el grado de relación de la afinidad por los R5HT2/D2 no explicaría la menor relación de los AP-atípicos, respecto a los típicos, puesto que la RIS, un AP-atípico, con una afinidad R5HT2/RD2 de las más altas entre los atípicos, es uno de los AP que más HPRL produce (45).

La *olanzapina* no aumenta los niveles de PRL o lo hace de forma transitoria y leve (entre las semanas 2 y 6) (45). Aun así, una elevación modesta de PRL puede persistir en casos de tratamientos prolongados. Hay estudios que han demostrado que la elevación de PRL se relaciona con la dosis (62) y alcanza más del 50% de prevalencia con dosis mayores de 30 mg/día (63).

La *quetiapina*, al tener mayor afinidad para R5HT2A que para los RD2 y siendo la unión a estos transitoria con una rápida disociación, solo eleva la PRL de forma temporal y poco significativa en todo su rango de dosis (23).

La *clozapina* ejerce una débil unión con los RD2 y una rápida disociación y por tanto aumenta la PRL en menos de un 5% y de forma transitoria, poco significativa y con poca repercusión sintomática (15,34).

Con la *ziprasidona* lo que se ha observado son elevaciones transitorias de PRL a las pocas horas de su administración volviendo a la normalidad tras estabilizar la dosis del fármaco (15).

La *asenapina* no varía significativamente los niveles de PRL y si lo hace es de forma transitoria, en este sentido se comporta de forma similar a la *clozapina* (64–66).

La *lurasidona* ha demostrado tener un bajo potencial de producir HPRL. Induce ligeras elevaciones de los niveles de PRL en sangre, sobre todo al inicio del tratamiento y dependiente de la dosis utilizada (67–69).

Por último, tenemos los agonistas parciales del RD2 (AP llamados de tercera generación), el *ARI* y la *cariprazina*. El mecanismo de acción de estos AP es diferente, no son agonistas ni antagonistas puros, sino que modulan la actividad dopaminérgica. Es decir, en estados de hiperactividad dopaminérgica actuarían como antagonistas, y en estados de hipoactividad dopaminérgica como agonistas. Se ha constatado que la *cariprazina*, tiene una alta afinidad y lenta disociación del receptor D2, pero no induce HPRL (70,71). El *ARI* también tiene una muy alta afinidad y una rápida disociación del RD2 y no aumenta la prolactinemia de forma significativa e incluso se ha visto que puede disminuirla hasta valores inferiores a la normalidad (72–74). Por este motivo este fármaco se puede utilizar como tratamiento concomitante para corregir la HPRL causada por otros AP (73,75). Las propiedades PRL-sparing del *ARI* vienen definidas por su agonismo parcial a nivel de los RD2 de la hipófisis anterior (76). Actualmente se conocen otras características de este fármaco que explicarían su mecanismo diferencial respecto a otros AP. Una de ellas es su selectividad funcional que depende del entorno de señalización del RD2. Dicho de otra forma, el mecanismo de acción del *ARI* (ya sea como agonista, agonista parcial o antagonista) depende de la localización y del sistema de segundos mensajeros de los RD2 a los que se une (77,78). Además, el *ARI* es agonista R5HT1 y antagonista R5HT2, pudiendo contribuir en este efecto neutralizador (79). En el siguiente capítulo (capítulo 5) se amplía información respecto al mecanismo de acción de los AP de tercera generación, concretamente del *ARI*.

4.4 Otros factores que influyen en la HPRL iatrogénica por AP

Si bien el tipo de AP es el predictor más importante de HPRL por AP en pacientes con E, existen otros factores que pueden influir y que se exponen a continuación.

Sexo:

El sexo es un factor bien conocido, habiéndose observado una mayor vulnerabilidad a padecer HPRL y niveles de PRL más altos entre las mujeres en tratamiento AP que entre los hombres (15,34,36,49,55,58,63,80,81). Entre el 60-100% de la mujeres y el

40-80% de los hombres diagnosticados de E o trastorno esquizoafectivo tratados con AP PRL-raising presentan HPRL (37).

Edad:

La edad parece que influye únicamente en las mujeres, observándose que a menor edad se aumentan en mayor medida los niveles de PRL (15,36,41,61,63,82). El papel de los estrógenos en la regulación de la secreción de PRL (capítulo 2) parece ser el responsable de que las mujeres en edad fértil presenten elevaciones en los niveles plasmáticos de PRL en respuesta al tratamiento AP con mayor frecuencia que las mujeres postmenopáusicas (1,20). En personas diagnosticadas de E, >65% de las mujeres en edad productiva presentan HPRL, con una prevalencia del 45% entre las mujeres postmenopáusicas (41).

No obstante, se ha observado aumentos de PRL secundarios a AP en todas las edades, siendo un efecto secundario que afecta a todas las etapas de la vida. La población infantil y anciana se han considerado especialmente sensibles, habiéndose detectado HPRL con dosis de AP relativamente bajas (23,36,49).

Dosis:

Tras la observación en algunos estudios de la existencia de una relación entre mayores dosis de AP con mayores aumentos de niveles de PRL para algunos AP como la RIS y el haloperidol (36,56,61,83), se ha sugerido que la elevación de PRL por AP pudiera ser un efecto dosis-dependiente. Sin embargo, no todos los estudios sobre el efecto hiperprolactinéxico iatrogénico de los AP confirman esta relación, lo hacen de forma poco concluyente o, incluso, demuestran ser un efecto dosis-independiente como en el caso del amisulpride. Por ejemplo, Montgomery et al. (61) observan una relación directa entre mayor dosis de AP y mayores niveles de PRL cuando estudian el tratamiento AP de manera conjunta, no obteniendo dicho resultado cuando lo hacen en base a monoterapia AP por diferentes tipos de AP. Por otro lado, el análisis de las concentraciones plasmáticas de RIS o su metabolito activo 9-OH-R (PAL) tampoco ha conducido a conclusiones definitivas (84–86).

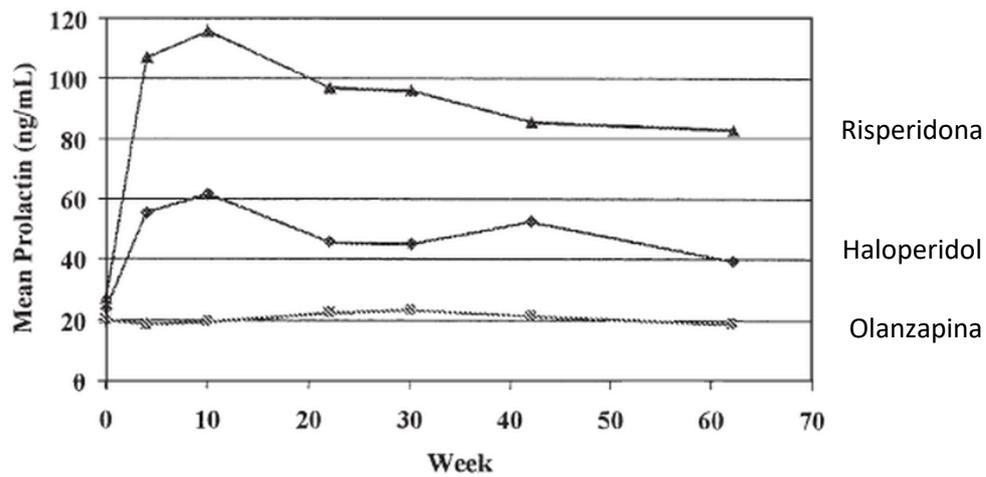
Tiempo de enfermedad/exposición al AP:

Kinon et al. (36) en su estudio de prevalencia de HPRL en pacientes con E tratados con AP-típicos o RIS observó que el tiempo de tratamiento previo (años) no tenía un efecto significativo en la HPRL. Acorde a estos resultados parece que la HPRL por AP ocurre de forma significativa al inicio de tratamiento. Si bien la HPRL se mantiene el tiempo que dura el tratamiento AP, se ha observado una tendencia a la normalización

de los niveles de PRL con los tratamientos crónicos, aunque manteniéndose la PRL por encima de niveles normales en la mayoría de los casos (15,55,63) (figuras 13 y 14). Parece que pudiera haber una tolerancia parcial consecuencia de una posible adaptación al bloqueo AP sobre los R dopaminérgicos hipotalámicos a lo largo de la administración crónica de los AP (55,63).

Figura 13.

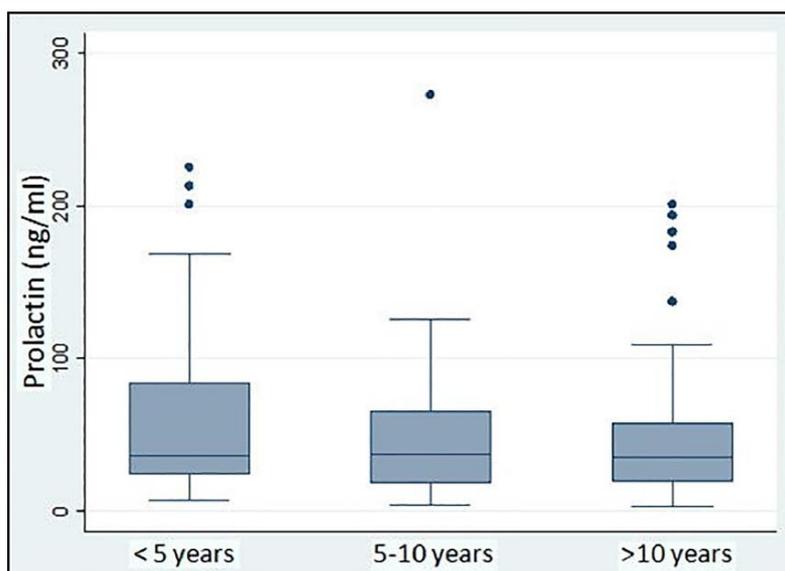
Evolución de los niveles de PRL en pacientes diagnosticados de E que inician tratamiento AP



Fuente: *Kinon et al. 2003* (49).

Figura 14.

Duración de psicosis en tratamiento AP y niveles de PRL



Fuente: *Dehelean et al. 2020* (55).

Formulación oral versus depot:

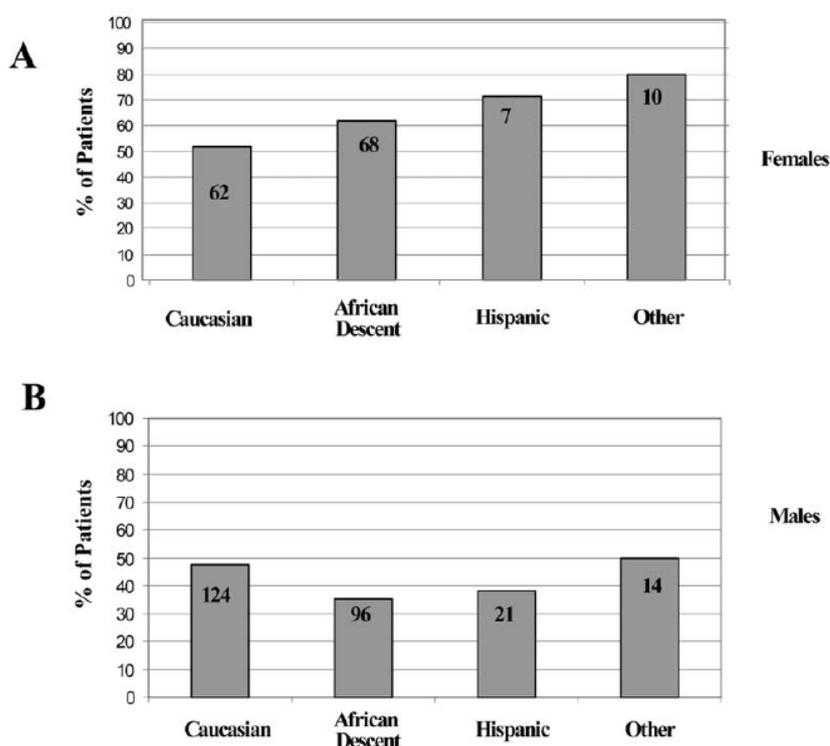
Se ha descrito una prevalencia menor con formulaciones depot (por ejemplo 72-100% RIS oral versus 53-85% RIS depot), así como menor gravedad. Se ha sugerido que esta diferencia se explicaría por la menor fluctuación en picos plasmáticos con la formulación depot, e incluso por la necesidad de menor dosis en algunos casos (15,34,43). Las formulaciones depot de RIS y PAL son las asociadas a mayores niveles de PRL en comparación con formulaciones depot de otros AP (34,87) e incluso en comparación con formulaciones orales de otros AP (10).

Raza:

Se ha observado una mayor frecuencia de HPRL por AP en las mujeres no caucásicas en comparación con otras razas, aunque sin diferencias estadísticamente significativas (figura 15).

Figura 15.

Prevalencia HPRL en pacientes con E tratados con RIS o AP-típicos



Fuente: Kinon et al. 2003 (36). No se observan diferencias significativas en la prevalencia de HPRL según la raza ($X^2=3.89$, $p=0,274$ en mujeres; $X^2=3.77$, $p=0,287$ en hombres). Otras= gente de ascendencia china, japonesa, vietnamita, mongol, pakistani, coreana y birmana.

Genética:

Existe cierta evidencia científica de la existencia de ciertos polimorfismos genéticos en los genes del RD2 y en el gen de la PRL relacionados con una mayor vulnerabilidad individual a padecer HPRL (15,88,89).

4.5 HPRL en personas con psicosis sin tratamiento AP

Se ha observado HPRL hasta en un tercio de los pacientes con un primer episodio psicótico previo a la exposición del tratamiento AP, y hasta en un quinto de las personas con elevado riesgo de desarrollar psicosis libres también de tratamiento AP (estados mentales de alto riesgo de transición a psicosis, de los cuales se conoce que hasta una tercera parte desarrollarán una psicosis en los dos primeros años de seguimiento) (90–93). La existencia de niveles de PRL más altos en estas personas con psicosis o con riesgo de psicosis libres de tratamiento AP frente a controles sanos hace que se postule a la PRL como posible biomarcador de transición a psicosis (91). No obstante los estudios hasta la fecha han mostrado resultados no concluyentes requiriéndose más estudios que evalúen el papel de la PRL en el riesgo de transición a psicosis (94,95).

Actualmente, se desconocen los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la existencia de HPRL en personas con psicosis libres de exposición al tratamiento AP, pero se ha postulado que pudiera tratarse de una alteración secundaria al contexto estresante del debut psicótico (15). Por un lado, la PRL aumenta en situaciones de estrés y es conocida la importancia del estrés como desencadenante de psicosis. Además, en base a que la PRL puede activar la secreción de DA mediante “feedback”, se ha especulado que la HPRL mediada por el estrés intervenga en la descompensación psicótica, pero los resultados hasta la fecha son inconcluyentes. Además, estudios que analizan la relación entre PRL y medidas clínicas de estrés en estas poblaciones no han mostrado aún resultados concluyentes (94). Otra explicación alternativa propuesta es que los pacientes con un trastorno psicótico podrían sufrir una regulación anómala de la secreción de PRL con un exceso de factores estimuladores o un defecto de los factores inhibitorios (94).

Al margen de la HPRL detectada en personas con psicosis o alto riesgo de psicosis libres de tratamiento AP, una vez establecido el tratamiento AP a estas personas, los efectos sobre la PRL de los AP sigue el mismo patrón que en pacientes crónicos con E, no siendo más sensibles al aumento de PRL secundaria al tratamiento AP que los pacientes con diagnóstico establecido de E (15,96).

5. ARIPIRAZOL, ANTIPSICÓTICO DE TERCERA GENERACIÓN

Hasta la aparición del ARI, todos los fármacos AP se caracterizaban por su capacidad de antagonizar los RD2. El ARI comparte con el resto de los fármacos AP, tanto de primera como de segunda generación, su afinidad por los RD2, sin embargo, el ARI se comporta como un agonista parcial sobre estos R. Es decir, puede comportarse como un agonista o como un antagonista dependiendo de los niveles de DA endógena y del estado de señalización (97). Estas características farmacodinámicas diferenciales hacen que se le considere un AP de tercera generación.

De forma general podemos decir que la alta afinidad del ARI como agonista parcial de los RD2, D3 y 5HT1A y como antagonista sobre los R5HT2A explicarían su eficacia. Y, por otra parte, su escasa afinidad por los R adrenérgicos, histaminérgicos y colinérgicos explicaría su buena tolerabilidad.

5.1 Afinidad por los R dopaminérgicos y estabilidad dopaminérgica

El ARI es un agonista parcial, con alta afinidad por los RD2 y D3, que posee el 25% de la actividad intrínseca de la DA. Se trata de un fármaco estabilizador del sistema dopaminérgico, actúa como agonista o antagonista dopaminérgico en base a los niveles de DA existentes; y además en función de la densidad de los R actuará como agonista en los RD2 presinápticos disminuyendo la liberación de DA y como antagonista de los RD2 postsinápticos (98,99).

En los pacientes con E el ARI actuaría estabilizando los sistemas dopaminérgicos mesolímbicos y mesocorticales. Como es un agonista parcial disminuiría la actividad dopaminérgica en la vía mesolímbica uniéndose en primer lugar a los RD2 presinápticos como agonista y posteriormente a los RD2 postsinápticos como antagonista. Esto sería eficaz frente a los síntomas positivos. Al contrario, en la vía mesocortical la actividad dopaminérgica reducida se vería aumentada, a través de su agonismo parcial y esto mejoraría los síntomas negativos y cognitivos.

Su agonismo parcial también hace que, aunque a dosis terapéuticas llega a ocupar hasta el 95% de los RD2 de la vía nigro-estriada, no produzca apenas efectos secundarios extrapiramidales. Al contrario que otros AP, que con ocupaciones mayores al 80% de RD2 a este nivel conllevan efectos extrapiramidales. Además, al estimular al RD2 impide su regulación al alza y disminuye el riesgo de discinesia tardía e incluso mejora la producida por otros AP.

Su comportamiento como agonista parcial sobre la vía túbero-infundibular reprime la secreción de PRL hipofisaria. Y su alta afinidad por el RD2 hace posible que incluso corrija la HPRL provocada por otros AP (100). Los AP PRL-raising ejercen su antagonismo sobre los RD2 de la adenohipófisis aumentando los niveles de PRL. Al añadir ARI, AP con mayor afinidad por los RD2, en presencia de la hipoactividad DA inducida por los AP PRL-raising, funcionaría como agonista dopaminérgico con una actividad intrínseca aproximada del 30% en los R postsinápticos, restaurando la inhibición tónica de las células lactotropas de la adenohipófisis, disminuyendo los niveles de PRL. Gracias a los estudios con PET se conoce el nivel de ocupación de RD2 con distintas dosis de ARI, produciéndose una ocupación del 70% a nivel central con dosis de 2mg/día, y una ocupación de aproximadamente el 100% con dosis de 10mg/día. Se ha establecido que una ocupación del 30% de los RD2 a nivel de adenohipófisis es suficiente para que el ARI actúe como agonista a este nivel, restaurando los niveles elevados de PRL producidos por el antagonismo a este nivel de los AP PRL-raising (101).

El ARI, con dosis clínicas ocuparía entorno a un 95% de RD2 en el núcleo estriado, sin extrapiramidalismos, ni HPRL debido a su agonismo parcial (76). Así el ARI es un AP con alta afinidad por los RD2, baja actividad intrínseca dopaminérgica (25%), que puede corregir, con dosis bajas, HPRL mediadas por otros AP (79).

La afinidad del ARI por los RD1, D4 y D5 es muy escasa y no desempeñan un papel importante en su efecto terapéutico (102).

5.2 Afinidad por los R5HT e interacción entre el sistema dopaminérgico y serotoninérgico

El ARI es un **antagonista** de los R5HT2A. Su afinidad por este R es menor que la observada sobre los RD2 (ocupación del 52% frente a 87%) (102).

La 5HT inhibe la liberación de DA en algunas vías dopaminérgicas como la nigro-estriada y la mesocortical, por lo que el bloqueo del R5HT2A por parte del ARI explicaría la menor intensidad de los efectos secundarios extrapiramidales, y a nivel de la corteza prefrontal su eficacia en síntomas negativos y cognitivos. Por el contrario, en la vía mesolímbica, en concreto en el núcleo accumbens, la estimulación serotoninérgica aumentaría la liberación de DA, mientras que el bloqueo del R5HT2A disminuiría la DA liberada y mejoraría los síntomas positivos (103).

Por otra parte, el ARI se comporta como un **agonista parcial**, con alta afinidad, del **R5HT1A**, con una actividad intrínseca del 68% de la 5HT (104). A dosis bajas actúa sobre estos R en la vía mesocortical, reduce la inhibición gabaérgica y facilita la liberación de DA, mejorando los síntomas negativos y cognitivos de la E. A dosis altas actúa sobre estos R a nivel presináptico en la vía mesolímbica e inhibe la liberación de DA mejorando los síntomas positivos. Se postula que este efecto supera el bloqueo que este fármaco ejerce sobre el del RD2 y que es de suma importancia para el control de estos síntomas (105,106)

Además, el ARI puede comportarse como **agonista parcial**, con afinidad intermedia de los **R5HT2C**. Cuando el tono serotoninérgico es bajo y existe una alta población de R de reserva se comporta como un agonista. Y se comporta como antagonista cuando existe una hiperfunción serotoninérgica y pocos R de reserva. Se considera que el efecto agonista es uno de los mecanismos por el que el ARI puede reducir el apetito y evitar el incremento de peso.

Por último, su **antagonismo** de afinidad moderada sobre el **R5HT7**, podría contribuir a su eficacia en síntomas depresivos y cognitivos (107,108).

En definitiva, el perfil receptorial del ARI es complejo (tabla 3) y se relaciona con sus efectos terapéuticos y su buena tolerancia.

Tabla 3.

Afinidad de ARI por distintos receptores y traducción clínica

Receptor	Afinidad Ki (nM)	Efectos terapéuticos	Efectos adversos
RD2	0,34	Eficacia en sintomatología positiva Eficacia cognitiva por ser agonista parcial RD2	El bloqueo de RD2 es responsable de: extrapiramidalismos, HPRL y sintomatología deficitaria (poco probable con ARI por ser agonista parcial) Puede disminuir la HPRL y discinesias inducidas por otros AP
RD3	0,80	Mejoría de sintomatología negativa y cognitiva	

Receptor	Afinidad Ki (nM)	Efectos terapéuticos	Efectos adversos
R5HT1A	1,70	Desensibilización a R5HT1A Aumenta la liberación de NA y DA en vía mesocortical (eficacia en sintomatología negativa y cognitiva) Eficacia ansiolítica y antidepresiva	
R5HT2A	3,40	Aumenta la liberación de DA en vía mesocortical (eficacia en sintomatología negativa y cognitiva) Disminuye la liberación de DA en vía mesolímbica (eficacia en sintomatología positiva)	
R5HT2C	15,00	Contribuye al no incremento ponderal	Aumento de peso en hiperserotoninergia (asociación con ISRS)
R5HT7	39,00	Efecto antidepresivo y procognitivo experimental	
RH1	61,00	Las concentraciones plasmáticas de ARI no afectan a estos receptores	
R α 1	57,00		

Fuente: Álamo et al. 2018 (109). DA: dopamina; NA: noradrenalina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

5.3 La selectividad funcional sobre los RD2 post-sinápticos

El papel del ARI como estabilizador dopaminérgico, que hemos descrito, no parece explicar todos los efectos clínicos del ARI ni los observados “in vitro”. En los últimos años se ha descrito la posible selectividad funcional de este fármaco (110). Los fármacos con selectividad funcional, actuando sobre un mismo R pueden poner en marcha diferentes tipos de vías de transducción (97). En el caso de los R ligados a proteínas G como los RD2, la unión de un ligando, además de la conocida inhibición del adenilato ciclase, se ha comprobado que pueden poner en marcha vías de

transducción independientes como la de la beta-arrestina. Además, es posible que la selectividad funcional se dé porque el ARI tenga preferencia por determinadas conformaciones del R que provoque la activación de distintas vías de transducción. Hipotéticamente podría ser el mecanismo por el que ARI tendría un perfil farmacológico tan complejo. (97).

Los fármacos funcionalmente selectivos tienen la capacidad de activar unas vías intracelulares y mejorar ciertos síntomas y de no activar otras vías y no provocar ciertos efectos adversos (78).

La hipótesis etiopatogénica más importante de la E, propone la disfunción del sistema dopaminérgico, diana de los fármacos AP (111). Sin embargo, en esta enfermedad se han descrito alteraciones en vías de señalización intracelulares de otros muchos R. Sería interesante en un futuro la investigación para el desarrollo de fármacos que actúen en vías de señalización específicas (112,113).

En definitiva, el ARI es un fármaco cuyo perfil receptorial es complejo, puede afectar a múltiples vías de transducción celulares, a varios circuitos de neurotransmisión, corticales y subcorticales; y tiene un impacto sobre la expresión génica diferente al de otros AP (97). Sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas singulares explicarían su trascendencia clínica en cuanto a su eficacia para los síntomas tanto positivos, negativos como cognitivos de la E; así como su mejor tolerabilidad desde el punto de vista de los efectos secundarios motores y endocrino-metabólicos frecuentes con otros AP.

5.4 HPRL por ARI, la paradoja

Si bien el ARI es un fármaco con un perfil favorable en cuanto a efectos secundarios endocrino metabólicos, la Agencia Europea del Medicamento generó una señal de seguridad a raíz de la notificación de varios casos de HPRL asociados a la administración de ARI (114–117). El Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia de la Agencia Europea del Medicamento llevó a cabo una evaluación de la posible relación entre los niveles elevados de PRL y el uso de ARI. Tras revisar los casos procedentes de notificación espontánea, así como los datos procedentes de los ensayos clínicos y de la literatura científica, en el año 2015 acordó que se incluyera tanto en la ficha técnica como en el prospecto, entre sus efectos secundarios poco frecuentes (posibilidad de afectación hasta en 1 de cada 100 individuos) la HPRL (118). Desde entonces se recoge en ficha técnica del ARI la siguiente advertencia: *En ensayos clínicos para las indicaciones autorizadas y en la*

experiencia post comercialización se han notificado tanto aumentos como disminuciones de la concentración de prolactina en suero, comparado con los valores basales, durante el tratamiento con aripiprazol.

La posible explicación de este efecto se ha documentado en base a que su agonismo parcial sobre los RD2 depende de la densidad receptorial, por eso es capaz de revertir estados de hipodopaminergia a nivel prefrontal y en la vía mesolímbica estados de hiperdopaminergia. Como hemos mencionado anteriormente, existe una relación lineal entre la dosis de ARI y la ocupación de RD2. Así el ARI, tendría una actividad máxima como agonista parcial a dosis bajas, mientras que a dosis altas es muy probable que actúe como antagonista (114,115).

6. MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA HIPERPROLACTINEMIA

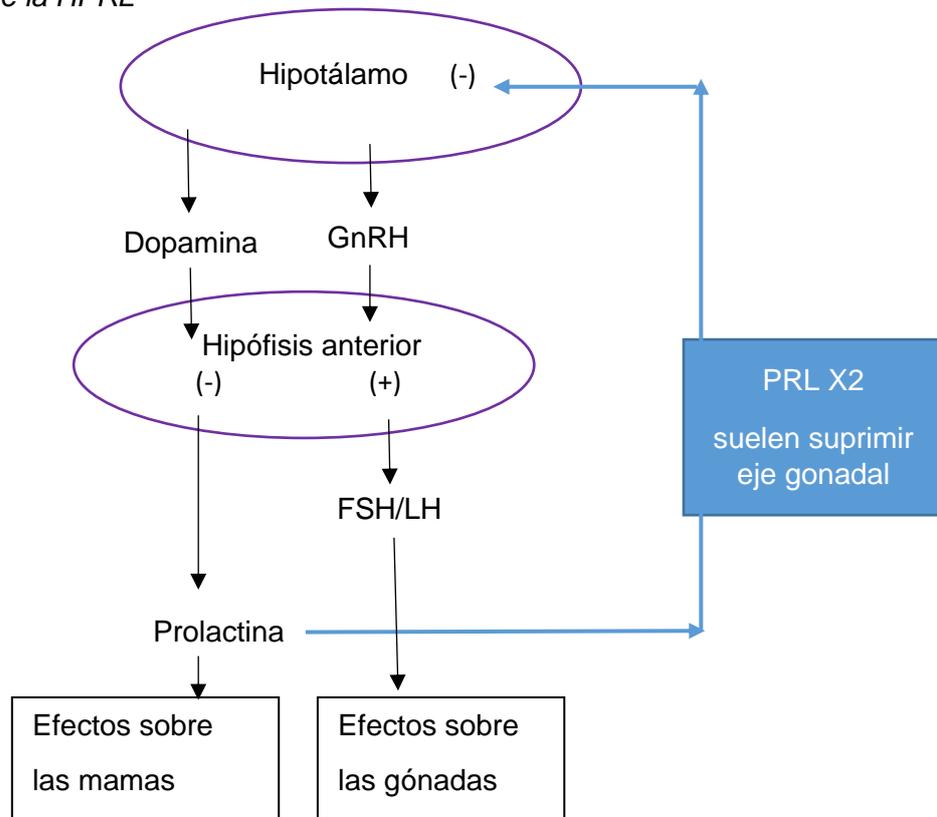
Las manifestaciones clínicas asociadas a la HPRL producida por AP no difieren de las asociadas a la HPRL por otras causas. La repercusión clínica va a venir condicionada por el sexo, la edad, la gravedad de la HPRL y su duración. Teniendo en cuenta que el tratamiento AP en la E es un tratamiento crónico; si no atendemos este efecto secundario podremos observar manifestaciones clínicas no sólo a corto plazo, sino también a medio y largo plazo.

6.1 Manifestaciones clínicas a corto plazo

Los niveles elevados de PRL tienen un efecto inhibitorio sobre la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas a nivel hipotalámico, inhibiendo así la secreción de LH y FSH a nivel hipofisiario, generando un hipogonadismo secundario en ambos sexos (figura 16). De este modo, los efectos clínicos de la HPRL más a corto plazo ocurren sobre la función gonadal, sexual y sobre la mama, en ambos sexos (9), tal y como se muestra a modo de resumen en la tabla 4.

Figura 16.

Fisiopatología de la HPRL



GnRH: hormona liberadora de Gonadotropina; FSH: hormona folículoestimulante; LH: hormona luteinizante; (+): estimulación; (-): inhibición.

Tabla 4.

Efectos a corto plazo de la HPRL

VARON	AMBOS SEXOS	MUJER
Disminución del volumen de eyaculación	Disfunción sexual/Pérdida de libido	Oligomenorrea o amenorrea Anovulación
Oligoespermia	Galactorrea	Acortamiento fase lútea
Ginecomastia	Infertilidad	Cambios atróficos en mucosa vaginal, lubricación disminuida. Dispareunia
Astenia, fatigabilidad, disminución de la masa muscular y vello corporal		Acné hirsutimo, ↑ peso

Fuente: *Holt G. 2008 (19)*

6.1.1 MANIFESTACIONES CLINICAS A CORTO PLAZO EN LA MUJER:

La HPRL se asocia con la disminución de los niveles de estrógenos, mediada por la falta de secreción pulsátil de la LH y FSH, pudiendo aparecer síntomas relacionados con la reproducción, sobre todo en mujeres. Estos síntomas pueden ser irregularidades menstruales, anovulación, aumento y tensión mamaria y galactorrea (119).

El porcentaje de mujeres con E en tratamiento con AP que presentan **irregularidades menstruales** son aproximadamente el doble que las que presentan galactorrea. Se estima una prevalencia que oscila entre 25-78% (120). Se ha descrito una prevalencia del 56% en mujeres tratadas con RIS frente a un 41% con AP típicos (121). Como consecuencia de la **oligomenorrea, amenorrea o ciclos anovulatorios** estas mujeres tienen más probabilidad de presentar **infertilidad**; hasta un 30-50% de las mujeres premenopáusicas con HPRL inducida por AP presentan niveles estrogénicos en rango postmenopáusico (121). Una amenorrea mantenida en el tiempo aumentará el riesgo de pérdida de mineralización ósea y enfermedades cardiovasculares (120) como veremos más adelante.

La aparición de **galactorrea** se ha observado en un 10-50% de las mujeres tratadas con AP (120), sobre todo jóvenes y con hijos (121). En un estudio realizado a 150 mujeres se observó el desarrollo de galactorrea en un 14% de mujeres a los 75 días de iniciar el tratamiento AP (122). Parece ser consecuencia del efecto directo de la PRL sobre el tejido mamario (121), aunque también depende de la duración de la HPRL y del hipogonadismo (119).

Por otro lado, se ha propuesto que para suprimir el eje gonadal se requiere que los niveles de PRL sean el doble de lo normal (121); así el grado de hipogonadismo es generalmente proporcional al grado de elevación de la PRL (31):

HPRL LEVE	HPRL MODERADA	HPRL GRAVE
20-50 ng/ml	51-75 ng/ml	>100ng/ml
Fase lútea corta (ciclos cortos)	Oligomenorrea	Hipogonadismo Galactorrea
Disminución libido		Amenorrea
Infertilidad		

Mujeres premenopáusicas

6.1.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS A CORTO PLAZO EN EL HOMBRE:

Infertilidad: la PRL se concentra en los testes y disminuye la producción de espermatozoides, disminuye así la fertilidad, incluso cuando la función sexual está intacta.

Galactorrea, en menor medida que en las mujeres; recogido en estudios hasta una prevalencia mayor del 33% (119).

Ginecomastia: uni o bilateral, presente en un 20%. Al igual que la galactorrea parece relacionada con el efecto proliferativo de la PRL sobre las células epiteliales de la propia mama(9).

El Consenso español sobre los riesgos y detección de la HPRL iatrogénica por AP; recomienda (9):

- Los pacientes con vida sexual activa y los que planean un embarazo deben ser seleccionados para evitar HPRL.
- La maternidad puede ser un deseo para muchas pacientes y debería ser tomada en cuenta, discutida y valorada adecuadamente junto con la realidad clínica de cada caso.
- El examen de las mamas debiera ser una rutina en el examen clínico, tanto en hombres como en mujeres en tratamiento con AP, sobre todo PRL-raising.
- Si hay HPRL, es recomendable evaluar conjuntamente el estado hormonal gonadal, con determinaciones de FSH, LH y testosterona junto a la PRL, basalmente y cada 6 meses para descartar hipogonadismo.

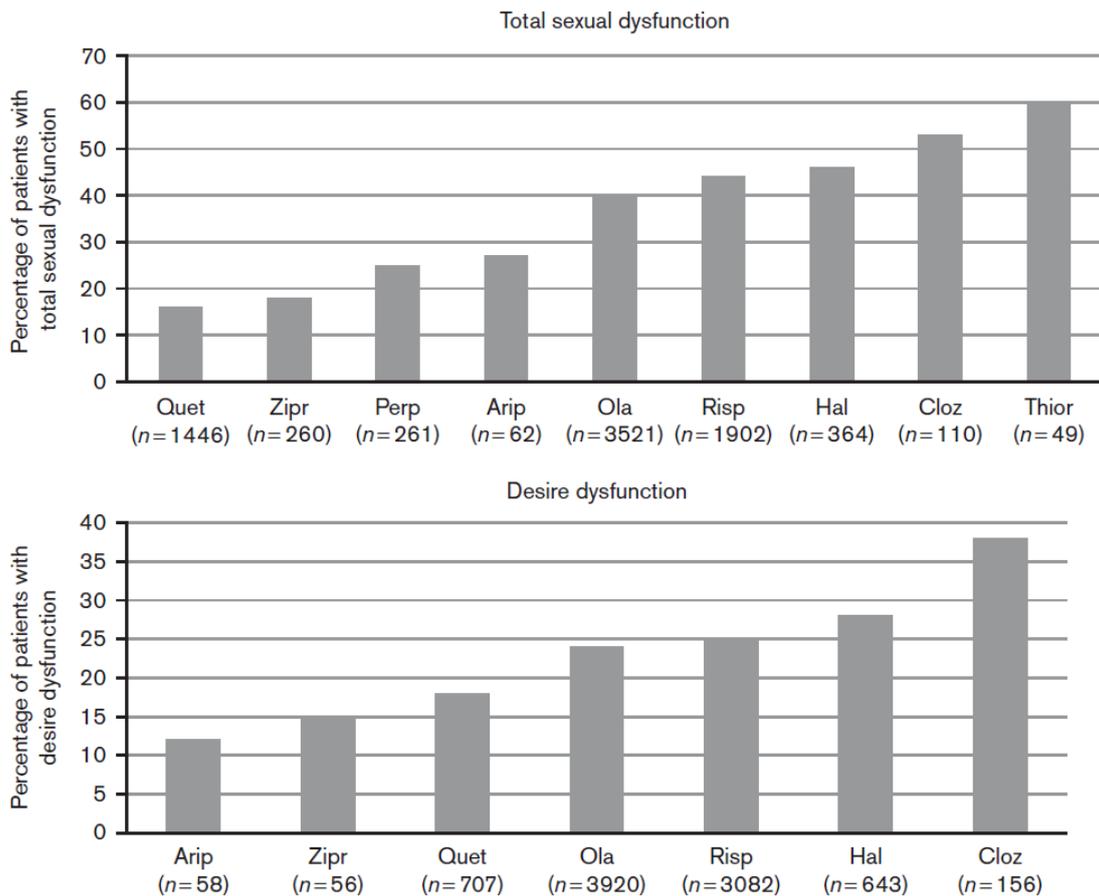
6.1.3 LA DISFUNCIÓN SEXUAL.

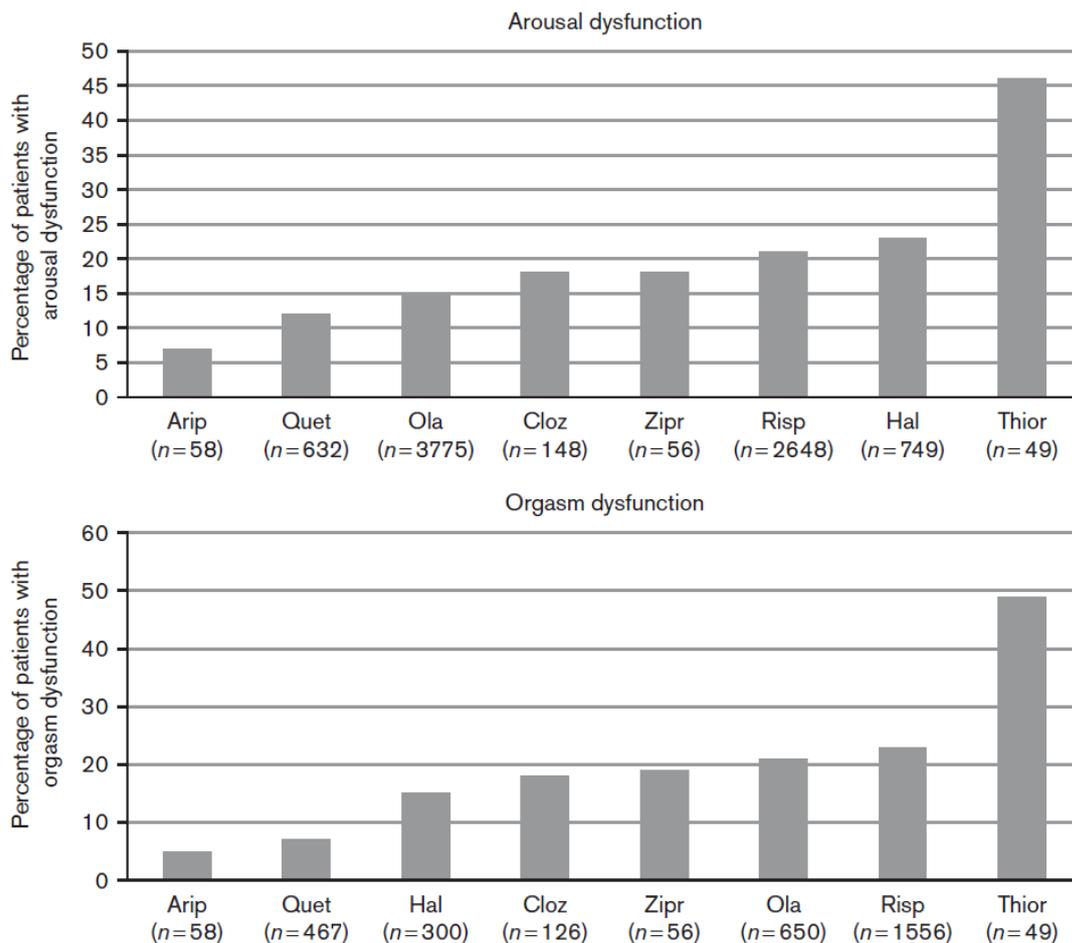
Se ha descrito una prevalencia de disfunción sexual (DS) en un 30-60% de los pacientes en tratamiento AP (121). En varones, la DS puede comportar disminución de la libido y disfunción eréctil y eyaculatoria (45-68%). En mujeres, disminución de la libido, atrofia de la mucosa vaginal y uretral, dispareunia y disminución de la lubricación vaginal (30-52%) (123).

Existe mucha variación en los métodos de evaluación de la DS entre los estudios, lo que limita las comparaciones directas. Un metaanálisis (124), cuyo objetivo era cuantificar la frecuencia de DS entre los pacientes psiquiátricos tratados con AP a partir de 34 artículos que investigaban específicamente la DS mediante instrumentos adecuados, encontró diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes AP, parcialmente consistente con la habitual dicotomía entre AP PRL-raising versus AP PRL-sparing (figura 17). Quetiapina, ziprasidona, perfenazina y ARI se asociaron a tasas de DS relativamente bajas (16-27%), mientras que olanzapina, RIS, haloperidol, clozapina y tioridazina se asociaron a tasas más altas de DS (40-60%).

Figura 17.

Tasa de DS total y específica en pacientes en tratamiento con diferentes AP





Fuente: Serreti y Chiesa. 2011 (124). Arip: aripiprazol; Quet: quetiapina; Hal: haloperidol; Cloz: clozapina, Zipr: ziprasidona; Ola: olanzapina; Risp: risperidona; Thior: tioridazina.

La DS probablemente tenga un origen multifactorial, pudiendo influir la propia sintomatología de la E (síntomas positivos, negativos, cognitivos y afectivos); el posible consumo de drogas añadido, y los efectos de los tratamientos farmacológicos sedativos, anticolinérgicos y antiadrenérgicos (121). La relación causal entre HPRL y DS es una cuestión controvertida. Mientras que son varios los estudios que encuentran una relación significativa entre la presencia de HPRL y DS (125–129), otros no lo hallan(130,131). En general, existen datos consistentes sobre el papel de la HPRL en la DS que vendría condicionada en gran medida por la situación de hipogonadismo. También hay datos a favor de un efecto directo de la HPRL en la libido, en la disfunción eréctil y en la sequedad vaginal, probablemente mediado por el sistema dopaminérgico (9). En la tabla 5 se muestran los diferentes mecanismos por los que los AP influirían en la función sexual (132).

Tabla 5.*Mecanismos de influencia de los AP sobre la función sexual:*

	LIBIDO	ERECCIÓN LUBRICACIÓN VAGINAL	ORGASMO	EYACULACIÓN
ELEVACIÓN DE PROLACTINA	Inhibición	Inhibición	?	Inhibición?
BLOQUEO DOPAMINÉRGICO	Inhibición	?	Inhibición	?
BLOQUEO COLINÉRGICO		Inhibición? Si desequilibrio con función noradrenérgica: priapismo?		
BLOQUEO HISTAMINANÉRGICO, SEDACIÓN	Inhibición			
BLOQUEO NORADRENÉRGICO (ALFA)		Si desequilibrio con función colinérgica: priapismo		Inhibición
BLOQUEO SEROTONINÉRGICO (5HT2A)	?			?
DISMINUCIÓN DE TESTOSTERONA	Inhibición?			

Fuente: *Knegtering H. et al. 2003 (132) ?*: Posible influencia, pero no consenso en la literatura

La DS es un efecto secundario que suele pasar desapercibido. Se ha descrito que menos del 38% de los pacientes lo comunican de manera espontánea (133), y además no suele formar parte de una exploración clínica sistematizada. Cuando se utilizan cuestionarios validados para detectar DS como la escala PRsexDQ-SalSEX la frecuencia es más alta (134).

Entre las personas afectas de E, la mala tolerancia a los efectos secundarios de los tratamientos, así como la falta de conciencia de enfermedad contribuyen sobremanera a una falta de efectividad de los tratamientos farmacológicos (135,136). La aparición de DS en personas con E tratadas con AP se relaciona con una menor calidad de vida y es uno de los factores que más contribuyen a la falta de adherencia al tratamiento AP (123). Hasta un 36% de los pacientes varones, y un 19% de las mujeres, declara haber abandonado el tratamiento AP o estar pensando en hacerlo a causa de la DS (133).

Las recomendaciones sobre la DS y el uso los AP según las diferentes guías y consensos publicados (**propuestas de recomendación nuevas*) son:

- Consenso Español de Salud Física en E (137):
 - Realizar historia clínica del paciente en relación con su actividad sexual, hábitos sexuales (** incluyendo conductas de riesgo y satisfacción emocional*).
 - PRL basal (**con FSH, LH y testosterona 2 veces al año*).
 - Si hay DS por el fármaco: considerar (** la interferencia sobre la vida del paciente y sobre la adherencia*) cambio de tratamiento o descenso de dosis (**o incluso antídotos-Bromocriptina/Carbegolina o añadir ARI*)
- Guía práctica para el tratamiento de pacientes con E, segunda edición USA (138) y la Canadiense (139):
 - Investigar actividad sexual siempre, incluyendo masturbatoria + PRL.
- Consenso Británico sobre AP y HPRL (140):
 - Informar al paciente sobre el riesgo de DS e infertilidad.
 - **Explorar deseos de maternidad y su interferencia sobre la adherencia.*
- Consenso español sobre los riesgos y detección de la HPRL iatrogénica por AP incluye (9):
 - Evaluar de forma sistemática la presencia e intensidad de la DS en pacientes tratados con AP.
 - Tener en cuenta, que la frecuencia de detección es más alta con cuestionarios específicos como la escala PRsexDQ-SalSEX.

6.2 Manifestaciones clínicas a largo plazo

Las manifestaciones clínicas a largo plazo son, en buena medida, consecuencia de la persistencia en el tiempo de los efectos a corto plazo. No obstante, es probable que también contribuyan efectos pleiotrópicos directos de la PRL en diferentes órganos y tejidos.

Ha de tenerse en cuenta que, aun cursando de forma asintomática a corto plazo, la HPRL mantenida en pacientes tratados con AP es clínicamente relevante por las posibles complicaciones a largo plazo (9).

EFFECTOS A LARGO PLAZO DE LA HPRL

RETRASO EN EL DESARROLLO Y MADURACIÓN
OSTEOPOROSIS
CÁNCER
INCREMENTO DE PESO
ALTERACIONES METABÓLICAS
ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
ENFERMEDADES AUTOINMUNES?

PROLACTINA Y MASA ÓSEA

La osteoporosis se define como una densidad mineral ósea (DMO) menor de 2,5 desviaciones estándar de la media de una persona joven, con riesgo elevado de fractura, y la osteopenia entre -1 y -2,5 desviaciones estándar, con riesgo moderado de fractura.

La afectación de la DMO y las fracturas óseas que conlleva una HPRL mantenida son una causa importante de morbimortalidad en pacientes con E (121). La disminución de la DMO se relaciona con la dosis y la duración del tratamiento AP (121). Se ha observado una disminución de la DMO en el 57% de los hombres y 32% de las mujeres en tratamiento con AP PRL-raising durante una media de 10 años (141), aunque también se ha detectado en periodos más cortos de tratamiento, especialmente en mujeres jóvenes. El 60% de los estudios que examinan la relación entre los AP PRL-raising y la disminución de la DMO en la E, encuentran algún efecto de la HPRL sobre la DMO (142). En un amplio estudio de casos y controles (16.341 casos de fractura de cadera y 29.889 controles) que investigaba si existía una relación entre historia de E y riesgo de fractura de cadera, encontraron que, aunque en el análisis univariante se asociaba el riesgo de fractura tanto a la E como a los AP PRL-raising, el análisis multivariante indicaba que los AP PRL-raising se asociaban al riesgo de fractura (OR=2,6; 95% CI: 2,23-2,78), pero la E no. Observaron una mayor disminución de la DMO y, consecuente mayor vulnerabilidad a padecer osteoporosis/osteopenia y fracturas, en varones con E que en mujeres (143).

La causa más común de pérdida de masa ósea es la deficiencia de hormonas sexuales esteroideas (41,141,144). Las personas con E de ambos sexos en

tratamiento por largo tiempo con AP PRL-raising tienen un mayor riesgo de desarrollar una reducción de la DMO que los tratados con AP PRL-sparing; siendo consecuencia del hipogonadismo mantenido secundario a la HPRL (141). Algunos estudios sugieren que la PRL también pudiera tener un efecto directo sobre los osteoblastos a través de los RPRL presentes en estas células, reduciendo así la mineralización ósea por un mecanismo independiente de las hormonas gonadales (145).

Por otro lado, existen otros factores que pudieran contribuir a un riesgo aumentado de osteoporosis en la E, como la existencia de polidipsia, el abuso de alcohol y tabaco, sedentarismo, déficit en nutrientes, escasa exposición al sol... (146,147). Algunos autores subrayan la necesidad de tener en cuenta estos factores generales, y los específicos de la propia enfermedad, a la hora de asociar un riesgo aumentado de osteoporosis al tratamiento con AP; siendo necesarios más estudios, sobre todo prospectivos, y que incluyan marcadores de recambio óseo (15). Por el contrario, otros autores consideran el uso de AP PRL-raising como el factor más consistente en la asociación entre el riesgo de osteoporosis y la E, subrayando incluso la necesidad de que la Organización Mundial de la Salud reconozca a los AP PRL-raising como factores de riesgo de osteoporosis, al igual que se encuentran reconocidos como tal otros fármacos como el litio, los glucocorticoides, los anticonvulsivantes, la tiroxina y los antagonistas de hormona liberadora de gonadotropinas (141).

En los últimos años hay una mayor conciencia de la salud ósea en personas con trastorno mental grave como la E. Estas personas parecen tener no sólo un mayor riesgo de baja densidad ósea y fractura, sino también un peor pronóstico tras sufrir una fractura de cadera (148). A este respecto, el consenso español sobre los riesgos y detección de la HPRL iatrogénica por AP recoge las siguientes recomendaciones (9):

- La población infantil y anciana es más sensible a las consecuencias de la HPRL, que afecta a la formación del hueso en los más jóvenes. Debería evitarse por el gran riesgo de masa ósea baja y por tanto, osteoporosis y fracturas en etapas posteriores.
- Ante HPRL y exposición prolongada a tratamiento AP (>5años) se debe realizar examen de densidad ósea para evaluar el riesgo de fractura y osteoporosis mediante la medida de la DMO, preferentemente con densitometría lumbar y de zona proximal de fémur por su mayor coste-efectividad.

- Se debe considerar como situación de alto riesgo de fractura si hay historia de fractura por fragilidad u osteoporosis densitométrica (T-score < -2,5) en varones mayores de 50 años y mujeres posmenopáusicas.
- Pueden utilizarse escalas de riesgo de fractura para calcular el riesgo absoluto de fractura osteoporótica (FRAX; <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?country=17>)
- Es conveniente realizar controles de niveles de vitamina D a nivel basal y cada 6 meses si hay HPRL.

PROLACTINA Y CARCINOGENESIS

La evidencia experimental sugiere que la PRL pudiera estar implicada en procesos carcinogénicos; promoviendo la proliferación celular, la mitogénesis, la reducción de la apoptosis, la supervivencia de las células cancerígenas, aumentando la motilidad celular y la vascularización del tumor (121,149–151). Estos procesos cancerígenos parece que estarían implicados sobre todo en etapas tardías del tumor y procesos metastásicos. Esta relación de la PRL con efectos carcinogénicos en etapas tardías pudiera traducirse en que niveles altos de PRL fueran importantes sólo tras lesiones preclínicas ya desarrolladas (119,152); aunque no se puede descartar su posible papel en la carcinogénesis temprana (150,151,153).

La evidencia en animales sugiere que la PRL pudiera aumentar la tasa de crecimiento tumoral y el número de metástasis; así como inducir tanto tumores R estrogénico positivo como negativo (153). Por otro lado, estudios con roedores han relacionado la HPRL con depresión inmunológica, tanto mediada de forma humoral como celular (121).

Los datos epidemiológicos disponibles apoyan la hipótesis de que la HPRL puede considerarse un factor de riesgo para el cáncer de mama (150–157). Por otro lado se ha relacionado el uso de AP con un mayor riesgo de cáncer de endometrio en mujeres premenopáusicas (158). También se ha sugerido una correlación positiva entre el antagonismo potente de RD2 y riesgo de tumores hipofisarios (159) y se ha relacionado la HPRL con un incremento en el riesgo de cáncer de próstata (29,149).

Con todo, las conclusiones de los estudios que intentan establecer la relación entre HPRL asociada a la administración crónica de AP y la malignización celular no son definitivas. Parece que existe creciente evidencia de una posible relación entre la

HPRL mantenida a largo plazo por el uso de AP y algunos cánceres, sobre todo hormonodependientes, como el cáncer de mama y endometrio, entre otros (9).

Cáncer de mama:

Se ha observado una sobreexpresión del RPRL en las células malignas. La PRL estimularía la proliferación, migración y supervivencia de las células cancerígenas en aquellos tumores con alta expresión del RPRL, que llegan a ser el 95% de los tumores de mama en humanos (155,157). Aunque se conocen las vías de señalización empleadas por la PRL para mediar en estos procesos oncogénicos, no está claro si el efecto es directo o indirecto (155). Por otro lado, podría ser relevante el papel de los polimorfismos genéticos funcionales en los genes de la PRL y su R (18,160). Se sabe poco acerca de estos polimorfismos genéticos y su posible asociación con los niveles circulantes de PRL (161).

En un amplio estudio observacional, prospectivo a 20 años observaron que los niveles de PRL, detectados en una muestra tomada menos de 10 años antes del diagnóstico tumoral, se asociaban más con el riesgo de cáncer de mama, que los niveles de PRL valorados en un momento más lejano de 10 años; esto era más relevante en mujeres postmenopáusicas, y en tumores con R estrogénico positivo (150). Los datos en mujeres premenopáusicas son escasos, sin embargo también se ha observado una modesta asociación entre concentración de PRL y aumento del riesgo de cáncer de mama (153).

Por otro lado, parece que los estados de HPRL también influirían de forma negativa en el pronóstico de la enfermedad oncológica; habiéndose observado una progresión más rápida del cáncer, con tasas más altas de fracaso terapéutico, alto grado de recurrencias tempranas, y una tasa de supervivencia global más baja entre los pacientes oncológicos con cáncer de mama e HPRL (150,152). Quedaría por determinar si la PRL desempeña un papel en el desarrollo del nuevo cáncer de mama en pacientes con una predisposición genética u otra predisposición a la enfermedad (152).

Entre los pacientes psiquiátricos se ha observado una incidencia de cáncer de mama 9.5 veces mayor que la población general (119). En el caso de las mujeres con E se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de mama del 52% en comparación con la población general (162); así mismo se ha descrito un aumento de riesgo de cáncer de mama asociado al tratamiento AP PRL-raising del 16%, respecto a los AP PRL-sparing, relacionándose el riesgo con la dosis acumulada del AP (121,163).

Aunque la literatura epidemiológica, clínica y biológica evidencia el papel de la PRL en el cáncer de mama en humanos, habiéndose demostrado una asociación; la relación entre causa y efecto está aún sin establecer (15). O. M Dekkers et al. (164) en su metaanálisis sobre el riesgo del cáncer de mama en HPRL, concluyen que el diagnóstico de HPRL no se asocia a un aumento de riesgo de cáncer de mama, lo cual no contradice la evidencia del papel activo de la PRL en el desarrollo y curso del cáncer de mama. Son escasos los estudios prospectivos de alta calidad sobre la HPRL y el riesgo asociado de cáncer de mama. Aunque algunos estudios sugieren una relación entre HPRL y cáncer de mama los resultados son equívocos, con valores de RR: 0,70-1,9 en mujeres premenopáusicas y RR: 0,76-2,03 para mujeres postmenopáusicas. Hasta la fecha, los AP como clase no pueden ser clasificados como factores de riesgo para el cáncer de mama en humanos. Además, otros factores de riesgo para el cáncer de mama presentes de forma frecuente entre las personas afectas de E como la nuliparidad en el caso de las mujeres, la obesidad, la diabetes mellitus, o los estilos de vida poco saludables (consumo de alcohol, tabaco y baja actividad física) pudieran contribuir al riesgo aumentado (165). En el contexto de la propia sintomatología de la E, como consecuencia de los síntomas negativos, se ha observado menores tasas de mamografías de revisión entre las mujeres afectas de E, con consecuente mayor probabilidad de diagnóstico de cáncer en fase avanzada(166).

El consenso Delphi sobre la salud física del paciente con E recoge las siguientes recomendaciones sobre enfermedades (137):

- El psiquiatra debe colaborar en la prevención y detección precoz del cáncer de sus pacientes con E, con las siguientes acciones:
 - Recoger en la historia clínica antecedentes familiares de cáncer, hábitos sexuales y alimentarios, sedentarismo, índice de masa corporal, exploración física general y nivel de PRL.
 - Seguir las recomendaciones del “Código Europeo contra el Cáncer” para la población general (sobre tabaquismo, obesidad, actividad física, dieta, alcohol, sol, carcinógenos y programas de detección precoz).
 - Identificar activamente el tabaquismo, valorar el deseo de deshabituación y efectuar un seguimiento de las fases de cambio durante el tratamiento.
- Al usar agentes AP en los pacientes con E en tratamiento por cáncer, el psiquiatra debe:
 - Tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas.

- Evitar agentes que aumenten el peso en los casos de cáncer de colon y cérvix.
- Elegir agentes que no produzcan HPRL, en el caso de cáncer de pulmón, mama y ovario. En la figura 18 se exponen las recomendaciones publicadas respecto al AP a usar en el caso de pacientes con cáncer de mama, independientemente del diagnóstico psiquiátrico en base a su relación con el aumento secundario de PRL (152).

Figura 18.

Recomendación del tipo de AP a utilizar en caso de pacientes con cáncer de mama

Antipsychotic	Patients With Prolactin Levels >ULN (%)	Estimated Range of Prolactin Elevation	Recommendation in Patients With Breast Cancer
Risperidone	45–87	45 to >100 ng/mL	Avoid
Paliperidone	45–87	45 to >100 ng/mL	Avoid
Haloperidol	34–75	28–50 ng/mL	Avoid
Olanzapine	30–47	23–34 ng/mL	Caution
Iloperidone	26	20–32 ng/mL	Caution
Lurasidone	5–8	≥5×ULN	Caution
Ziprasidone	<5	Minimal	Preferred
Asenapine	<5	Minimal	Preferred
Quetiapine	<5	Minimal	Preferred
Clozapine	<5	Minimal	Preferred
Aripiprazole	<1	May lower prolactin	Preferred

^a ULN=upper limit of normal. The ULN varied in the studies reviewed, but normal prolactin levels are typically considered to be <20 ng/mL. Data drawn from references 26–33.

Fuente: *Rahman T et al.* 2014 (152)

Otros tumores:

Se ha relacionado el uso de AP y la HPRL secundaria con un mayor riesgo de cáncer de endometrio en mujeres premenopáusicas (158). Tanto para el cáncer de **endometrio** como de **ovario** se ha detectado una elevación de niveles de PRL en sangre, así como una sobreexpresión de los R de esta hormona en ambos tipos de tejido tumoral. Lo que podría indicar algún papel de la PRL en el desarrollo de la transformación neoplásica inicial (9). (tabla 6)

Estudios de farmacovigilancia sugieren una correlación positiva entre el antagonismo potente de los RD2 y riesgo de tumores **hipofisarios**, sobre todo con RIS (159). Por contra, otros estudios retrospectivos encuentran poca evidencia de un mayor riesgo de tumor hipofisario asociado al tratamiento con AP-atípicos, incluida RIS (167). No obstante, los propios autores recomiendan prudencia a la hora de interpretar los

resultados puesto que el número de casos estudiados es reducido y no permite descartar la existencia de un pequeño incremento de riesgo (<2 veces) o del riesgo de desarrollar prolactinoma o microadenoma, o de conocer el riesgo tras años de exposición al fármaco (167).

En relación al cáncer de **próstata** los resultados publicados hasta la fecha son contradictorios. Mientras que algunos autores refieren que la HPRL puede ser un factor de riesgo para el cáncer de próstata (149), el mayor nivel de evidencia existente parece señalar que la HPRL se relaciona con un riesgo igual o incluso reducido de desarrollar este tipo de cáncer (9); ver tabla 6.

Tabla 6.

Relación y tipo de estudios publicados sobre la HPRL y el riesgo de cáncer no mamario

	ESTUDIO	SI	NO
Stattin 2001(168)	caso-control		próstata
Mor 2005 (169)	caso-control	ovario y endometrio	
Yurkovetsky 2007 (170)	caso-control	ovario y endometrio	
Levina 2009 (171)	caso-control	ovario y endometrio	
Berinder 2011 (172)	cohorte	cáncer en general: gastrointestinal (H y M) hematológicos (M)	próstata
Haring 2012 (173)	cohorte	mortalidad por cáncer en H	

H: hombres. M: mujeres

HPRL Y EFECTOS METABÓLICOS

Tal y como hemos abordado más ampliamente en el capítulo 2, existe cierta evidencia de una influencia directa de la HPRL en el metabolismo lipídico e hidrocarbonado, siendo defendida por muchos autores el reconocimiento de la PRL como hormona metabólica (16,21,22,174). Se ha descrito la asociación entre HPRL y dislipemia (9,175). Los RPRL se expresan en tejido adiposo humano y además la PRL es sintetizada por este tejido, donde reduce la actividad de la lipoproteinlipasa e inhibe la secreción de adinopectina, originando a su vez resistencia a la insulina (21,174). En estudios en animales se ha observado que a nivel pancreático la PRL estimularía el crecimiento de los islotes pancreáticos, el desarrollo de células B pancreáticas y la secreción de insulina (21,22). Algunos ensayos clínicos evidencian la existencia de resistencia a la insulina en pacientes con HPRL que mejora tras el tratamiento con

bromocriptina. Sin embargo, otros autores no encuentran correlación entre los niveles de PRL y diferentes parámetros del síndrome metabólico o no obtienen evidencia suficiente de que los niveles de PRL jueguen un papel causal como factor de riesgo para el desarrollo del síndrome metabólico o diabetes de tipo 2 (176).

La HPRL se ha asociado también con incrementos ponderales, no siempre reversibles cuando se normalizan los niveles de PRL mediante tratamiento farmacológico. En su patogenia se han barajado factores como la reducción del tono dopaminérgico, la resistencia a la leptina o el descenso de los niveles de adiponectina (9). Los últimos datos indican que la HPRL se correlacionaría con cambios en la ingesta de alimentos y peso corporal en algunas especies, con efectos marginales sobre los depósitos de grasa (21).

Las manifestaciones clínicas a largo plazo, consecuencia de la influencia directa de la HPRL sobre el metabolismo lipídico e hidrocarbonado, serían (9):

- Dislipemia
- Incremento ponderal
- Resistencia a la insulina
- Síndrome metabólico ?
- Diabetes mellitus tipo 2 ?

HPRL Y EFECTOS CARDIOVASCULARES

Se ha observado una correlación positiva entre los niveles de PRL y mortalidad por causas cardiovasculares en ambos sexos (173). La PRL puede verse implicada en procesos de aceleración de procesos ateroscleróticos; al afectar a la tensión arterial y rigidez de la pared arterial (177). La HPRL asociada al prolactinoma se ha asociado a alteraciones del sistema hemostático y dislipemia, concretamente se ha observado que la PRL elevada favorece estados de hipercoagulabilidad e hipofibrinólisis, lo que puede conllevar a un aumento de riesgo de complicaciones ateroscleróticas y aterotrombóticas (175).

La asociación entre HPRL y riesgo cardiovascular puede explicarse: A) por el déficit de esteroides sexuales y, B) por una posible acción directa de la PRL a nivel cardiovascular (efectos pleiotrópicos de la PRL endocrina y/o autocrina-paracrina):

- A) El estado de hipoestrogenismo secundario a una HPRL mantenida puede alterar los efectos protectores de los estrógenos sobre la aterosclerosis, la hipertensión arterial y los niveles de colesterol y triglicéridos. No obstante,

existen otros factores comunes en la E que también pueden contribuir al aumento de riesgo cardiovascular como aumento de peso, sedación, aumento de agregación plaquetaria, aumento de anticuerpos antifosfolípido, hiperhomocisteinemia...entre otros. (119,121).

B) Estudios experimentales han observado una serie de posibles efectos directos cardiovasculares de la PRL (9,177) :

- Vasoconstricción por inhibición de la síntesis de Óxido Nítrico con disfunción endotelial
- Estimulación de la angiogénesis
- Estimulación de la proliferación de células musculares lisas de la pared arterial
- Estimulación de la adhesión de células mononucleares al endotelio vascular
- Expresión de RPRL en placas de ateroma

HPRL Y SISTEMA INMUNE

La PRL es una hormona que es producida por la glándula hipofisaria anterior y varias zonas extrahipofisarias, incluidas las células inmunes (26). Se ha sugerido que la PRL es secretada por las células mononucleares y tiene un efecto autocrino / paracrino sobre la función de las células inmunes (119), jugando un papel importante en la regulación de la respuesta humoral y celular tanto a nivel fisiológico como patológico (capítulo 2).

Varias enfermedades autoinmunes se han asociado a estados de HPRL moderada (figura 19). Se ha observado que ocurre en el 45% de los sujetos con artritis reumatoide, el 20-30% de los pacientes afectados de lupus eritematoso sistémico, el 59% de los pacientes con esclerodermia, y el 46% con síndrome de Sjögren (20,26). El mecanismo fisiopatológico pudiera estar mediado por un lado, por un efecto antiapoptótico en los linfocitos B, y por otro, debido a la estimulación de la producción de interferón- γ e interleucina-2 por los linfocitos T (9). Se ha observado que cuando se disminuyen los niveles de PRL con fármacos agonistas dopaminérgicos como la bromocriptina, no se obtiene efecto alguno sobre el curso de la enfermedad autoinmune, lo que podría indicar que la PRL intervenga en la patogenia inicial de la enfermedad en mayor medida que en etapas más avanzadas cuando el síndrome completo ya está establecido (20).

Figura 19.

Asociación enfermedades autoinmunes con HPRL

Disease	Association of HPRL with disease activity
SLE	Present
Rheumatoid arthritis (RA)	Contradicting data
Sjogren's syndrome (SS)	No association was found.
Systemic sclerosis (SSc)	Present
Multiple sclerosis (MS)	No association was found.
Psoriasis vulgaris	To be further investigated in larger studies
Thyroid diseases	To be further investigated in larger studies
Chronic hepatitis C virus	Present
Behçet's disease (BD)	Contradicting data
Peripartum cardiomyopathy	Present
Celiac disease	Present
Uveitis	Not correlating

Fuente: *Shelly et al.* 2012 (178)

HPRL Y SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Estudios experimentales en animales han observado efectos negativos de la HPRL sobre algunas funciones cognitivas (179). Una HPRL mantenida en el tiempo parece que pudiera tener efectos negativos directos en la función cognitiva tanto en varones como en mujeres (180–184).

Con respecto a un posible aumento en la aparición de discinesia tardía secundaria a una HPRL mantenida en el tiempo, existen pocos estudios. Sin embargo, se ha sugerido que la discinesia tardía y la HPRL inducida por AP pudieran tener mecanismos patológicos comunes relacionados con las vías dopaminérgicas (121).

6.3 Conclusiones sobre las manifestaciones clínicas de la HPRL (9):

- La HPRL se relaciona claramente con efectos adversos sobre la sexualidad, fertilidad, la mama y el hueso.
- A largo plazo, existen datos que indican la existencia de una asociación con el incremento del riesgo cardiovascular así como con algunos tipos de cáncer, especialmente en mama y endometrio.

6.4 Manifestaciones clínicas en niños y adolescentes

Los efectos secundarios de los AP pueden ser especialmente relevantes en poblaciones vulnerables como la infancia y la adolescencia. En niños, al igual que en adultos, se han observado aumentos significativos de los niveles de PRL al inicio del tratamiento con AP, más acusado con RIS (15). En esta población, la elevación de PRL producida por los AP pudiera ser más acusada por tener mayor densidad de RD2, núcleos estriados en desarrollo y una mayor sensibilidad de los RD2 a nivel tuberoinfundibular (185). En la tabla 7 se recogen de forma esquemática las manifestaciones clínicas de la HPRL en la población infantil y adolescente.

Tabla 7.

Manifestaciones clínicas de la HPRL en la población infantil y adolescente

Retraso puberal
Galactorrea
Ginecomastia
Osteopenia y osteoporosis*
Amenorrea primaria (sólo niñas)
Habito eunucoide, con testes pequeños y blandos (niños)
Baja estatura
Disminución libido (adolescentes)
Disfunción eréctil (adolescentes)
Mayor riesgo de tumores de mama benignos

Fuente: *Ali and Khemka* 2008. (186) **La aparición de osteoporosis en niños se ha observado a los dos años de tratamiento con RIS* (187)

7. DIAGNÓSTICO DE HPRL

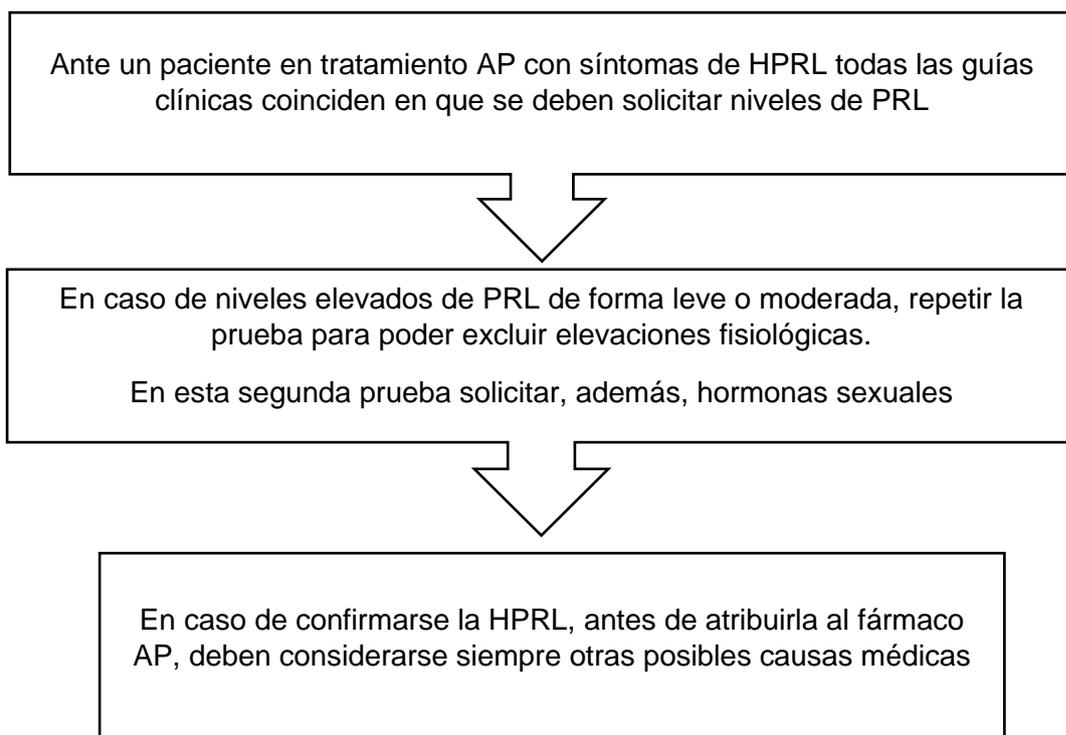
Tanto la guía publicada por la *Endocrine Society* (30) como la de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (33) coinciden en que la determinación de los niveles de PRL en una única extracción sanguínea parece suficiente para el diagnóstico de la HPRL, siempre y cuando la venopunción no haya sido traumática. No

obstante, cuando se dan elevaciones leves de los niveles de PRL, o discordantes con la clínica, puede repetirse la determinación en muestras obtenidas a intervalos de 15-20 minutos para minimizar el efecto de la pulsatilidad (30,33). En un estudio comparativo en pacientes diagnosticados de E tratados con AP se realizaron medidas de PRL con ambas técnicas, toma única a primera hora de la mañana versus tres tomas secuenciadas separadas por 20 minutos, y se encontraron variaciones entre ambos métodos de 1 a 3 ng/ml, que pueden considerarse insignificantes desde el punto de vista clínico (188). Por lo que en base a la evidencia existente y en aras de una práctica clínica realista y efectiva en pacientes en tratamiento AP una única toma sería suficiente (189). Por otro lado, los test dinámicos (TRH, L-dopa, domperidona, nomifensina, y domperidona) no son superiores a la medición única de niveles de PRL en sangre, por lo que no se recomiendan (30,33).

La determinación de los niveles de PRL en sangre debe ser llevada a cabo teniendo en cuenta las siguientes consideraciones (15,190) :

- Debe realizarse a primera hora de la mañana en ayunas
- Hay que tener en cuenta las causas fisiológicas que elevan la PRL tales como el embarazo, el coito, la manipulación de las mamas, etc.
- Si se analizan varias muestras, deben valorarse en el mismo laboratorio ya que existe notable variación de resultados entre laboratorios.

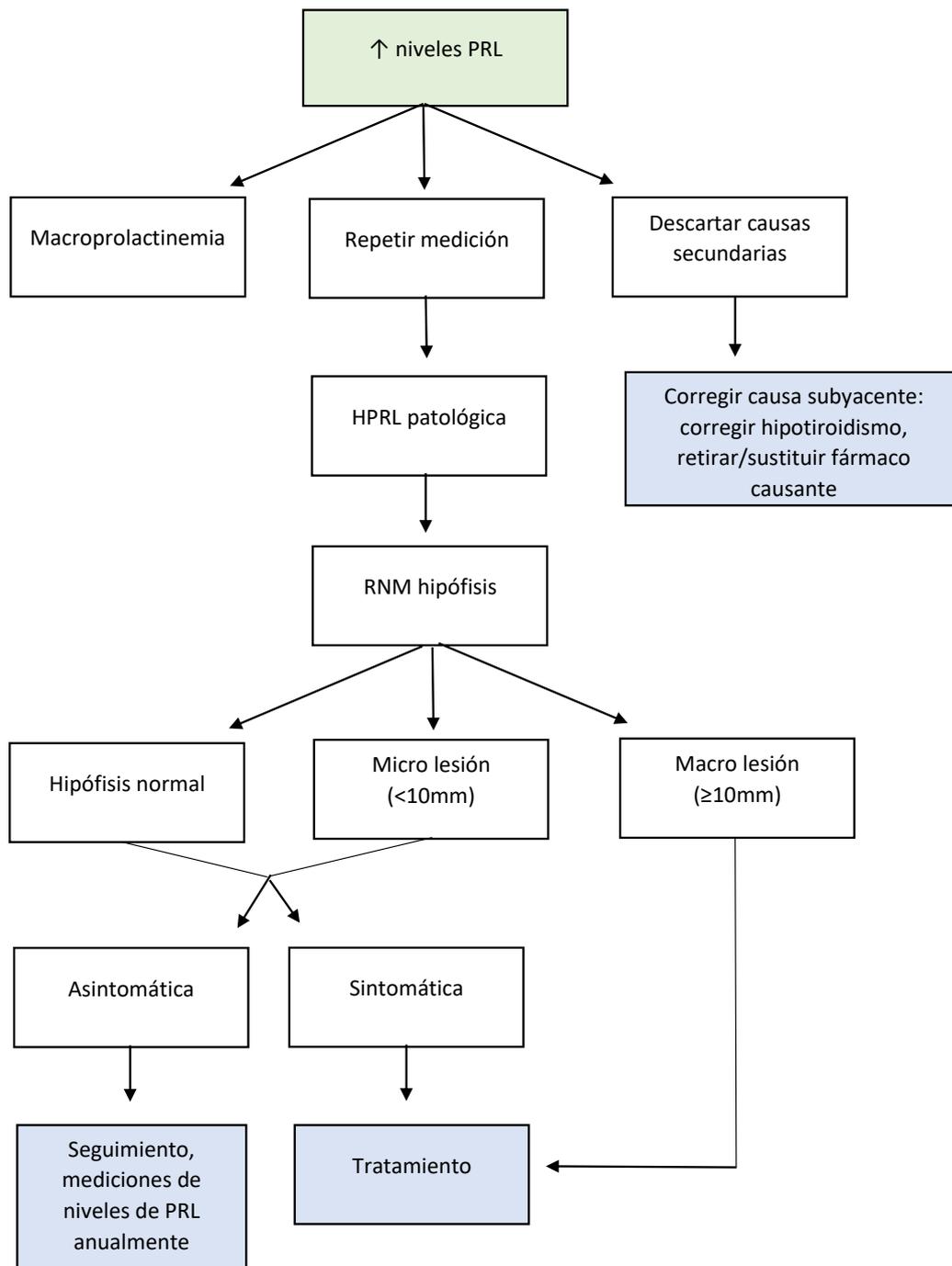
EVALUACIÓN DE LA HPRL:



Ante un diagnóstico de HPRL se deben descartar causas fisiológicas, farmacológicas y otras causas secundarias. Una vez descartadas las causas fisiológicas y farmacológicas se recomienda realizar una prueba de imagen, preferiblemente Resonancia Magnética (RM) cerebral para excluir la posible existencia de un tumor hipofisario secretor de PRL u otra lesión.

Figura 20.

Propuesta de enfoque diagnóstico ante HPRL.



Fuente: *Serri et al.* 2013 (31)

La relación temporal entre la instauración de un fármaco y la aparición de HPRL no garantiza una relación causa-efecto ya que los síntomas pueden aparecer tras un largo periodo de tratamiento AP a dosis estable (28). Por ello, es importante valorar niveles de PRL basales antes de iniciar un tratamiento AP. Por otra parte, la gravedad de la HPRL también puede orientar hacia una etiología u otra. La causa farmacológica de la HPRL suele originar niveles de PRL inferiores a 100ng/ml; aunque se han documentado niveles superiores a 300ng/ml en el caso de AP, sobre todo RIS (15,28). Los adenomas secretores de PRL (prolactinomas) habitualmente causan elevaciones de PRL superiores a 100 ng/ml. Si los niveles de PRL se encuentra por encima de 200-250 ng/ml sugieren la presencia de un macroprolactinoma (>1cm), mientras que niveles inferiores a 200 ng/ml sugerirían un microprolactinoma (< 1 cm). Los valores de PRL ayudan a orientar el diagnóstico, aunque no existe un marcador tumoral perfecto (15,28), y sí superposición entre distintas etiologías, sobre todo entre las que se observan en un microprolactinoma y en las secundarias a fármacos (9,15,28).

Con el fin de detectar de forma precoz la HPRL y sus posibles síntomas asociados, el Consenso Español sobre los riesgos y detección de la HPRL iatrogénica por AP recomienda la determinación sistemática de niveles de PRL en todos los pacientes con tratamiento AP de forma rutinaria y continuada, basalmente y a los 3 meses del inicio del tratamiento. Hay que tener en cuenta que se trata de un conjunto de efectos secundarios a menudo silentes y rara vez comunicados espontáneamente. La ausencia de amenorrea o galactorrea no es suficiente para interpretar que no existe clínica de HPRL, y es recomendable explorar siempre una posible DS como marcador en pacientes sexualmente activos. Niveles de HPRL leves (25-50 ng/ml) deben ser monitorizados periódicamente (cada 6 meses) y en caso de amenorrea >3 meses hay que valorar el cambio de AP por el riesgo de osteoporosis. En caso de niveles de PRL >150 ng/ml, se recomienda descartar prolactinoma y realizar pruebas de imagen adecuadas (RM) o derivar a Endocrinología (9).

8. MANEJO Y TRATAMIENTO DE LA HIPERPROLACTINEMIA IATROGÉNICA POR ANTIPSICÓTICOS

8.1 Marco actual

Actualmente no existe consenso entre las guías clínicas respecto al tratamiento de la HPRL inducida por AP. Así lo señalan las últimas revisiones sistematizadas y metaanálisis publicados hasta la fecha (10,38). Mientras que algunas guías clínicas recomiendan tratamiento sólo en el caso de que la HPRL sea sintomática (30,33,191); otras recomiendan iniciar una estrategia terapéutica cuando los niveles de PRL están

elevados, aún en ausencia de sintomatología (37,192,193). Subrayan, además, la escasa información acerca de la diferencia entre hombres y mujeres, con ausencia de recomendaciones específicas teniendo en cuenta el factor sexo.

Se estima una incidencia de HPRL por AP asintomática del 32-49% (10). Las guías clínicas que no respaldan el tratamiento de la HPRL asintomática, recomiendan monitorizar los niveles de PRL e iniciar tratamiento sólo en caso de aparición de sintomatología, con el objetivo principal de restaurar la función gonadal y sexual. Sin embargo, se ha señalado un bajo nivel de evidencia para esta recomendación, teniendo en cuenta el alto riesgo de osteoporosis, enfermedades cardiovasculares, y otros efectos adversos que tienen los pacientes afectos de E en tratamiento crónico con AP (10,38).

Algunas guías clínicas avalan retirar el AP durante 72 horas y realizar una nueva estimación de los niveles de PRL con el objetivo de observar el efecto directo del fármaco sobre la hormona (30,33,191,194). Sin embargo, se desconoce el tiempo necesario para que la PRL se normalice tras la retirada de algunos fármacos, y probablemente sea un tiempo mucho mayor para los tratamientos depot (33). Se estima, de manera general, que tras retirada del tratamiento AP oral se normalizarían los niveles de PRL en 2-3 semanas, y en 6 meses o más en el caso de los inyectables de larga duración (10). La mayoría de las guías clínicas que avalan retirar el AP durante 72 horas han sido escritas por especialistas en endocrinología, y subrayan la necesidad de coordinación estrecha con el especialista en psiquiatría a la hora de llevar a cabo esta estrategia. En aras de una práctica clínica realista en psiquiatría, no parece una recomendación muy segura en el caso de los tratamientos AP, teniendo en cuenta el riesgo de recaída que podría suponer. Es por ello que las guías clínicas desarrolladas por especialistas en psiquiatría respecto al manejo de la HPRL por AP no lo contemplan, o incluso lo contraindican (10,37,195).

Las recomendaciones del Consenso Español sobre los riesgos y detección de la HPRL iatrogénica por AP (37) y de un consenso multidisciplinar del mismo grupo sobre las recomendaciones terapéuticas para la HPRL iatrogénica por AP (189), en el que participaron especialistas en psiquiatría, endocrinología, medicina interna y oncología, son:

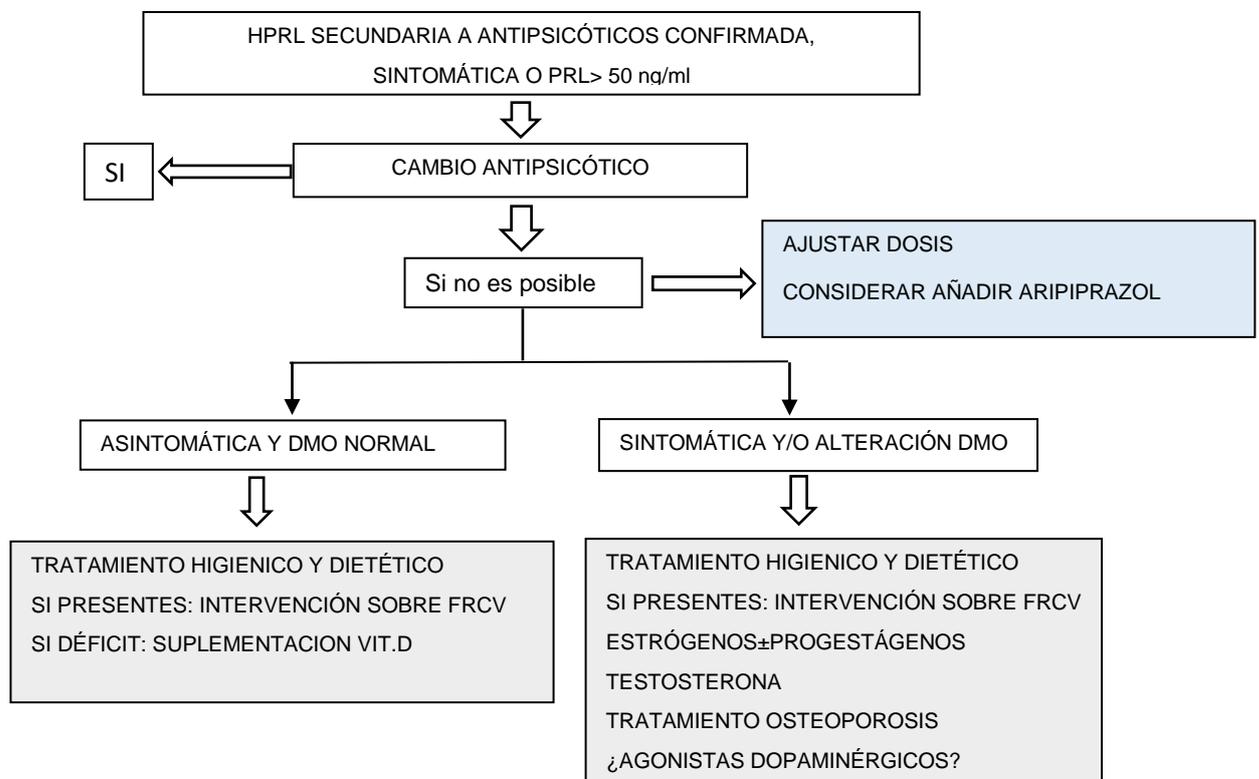
- Tener en cuenta el riesgo de HPRL por AP en todos aquellos pacientes con antecedentes personales o familiares de cáncer de mama y/u osteoporosis.
- Ante casos de HPRL leve y asintomática (<50 ng/mL) con ausencia de DS, se recomienda vigilar y monitorizar los niveles de PRL como mínimo una vez al

año. En caso de amenorrea > 3 meses valorar cambio de AP por el riesgo de osteoporosis.

- Si los niveles de PRL >50ng/ml y/o existe una repercusión clínica y/o el estado de HPRL es prolongado en el tiempo realizar una valoración diagnóstica por un servicio especializado. Una vez confirmado el origen iatrogénico de la HPRL iniciar una estrategia terapéutica como bajar la dosis, cambiar de AP o añadir ARI (figura 21).
- Se considera HPRL severa niveles de PRL >100 ng/ml, presente en >30% de pacientes en tratamiento con RIS o PAL. En estos casos, intervenir siempre, incluso en ausencia de amenorrea-galactorrea, por el riesgo a medio largo plazo de osteoporosis, enfermedades cardiovasculares y posible aumento del riesgo de cáncer de mama o endometrio. En caso de niveles >150ng/ml, se recomienda descartar prolactinoma y realizar pruebas de imagen adecuadas (RM) o derivar a un servicio de Endocrinología.

Figura 21.

Algoritmo para el tratamiento de la HPRL inducida por AP



Fuente: *Montejo et al. 2017 (11). FRCV: factores de riesgo cardiovascular*

8.2 Potenciales opciones de tratamiento

Las opciones de tratamiento de la HPRL iatrogénica por AP han de ser consideradas en función del tipo de efecto secundario detectado y el impacto en el paciente, así como tras una ponderación cuidadosa de los riesgos y beneficios de continuar con la medicación habitual o iniciar una nueva estrategia terapéutica (37).

Son varias las estrategias descritas con diferentes niveles de evidencia y recomendación (tabla 9, al final del capítulo; pág.76):

1. Reducir dosis de AP
2. Cambio de AP
3. Añadir agonistas dopaminérgicos
4. Añadir ARI
5. Añadir metformina
6. Terapia hormonal
7. Terapias alternativas

1. REDUCIR LA DOSIS DE AP

Es la estrategia terapéutica descrita más sencilla, y esa sería su principal ventaja. Sería eficaz para todos los síntomas de HPRL. No obstante, su eficacia es imprevisible y puede conducir a una exacerbación o recaída de la sintomatología psicótica (23). Algunos autores recomiendan esta estrategia basándose en que el aumento de los niveles de PRL pudiera ser un efecto secundario dosis dependiente de los AP (15,196); sin embargo, algunos AP producen HPRL incluso con dosis muy bajas (36,49).

2. CAMBIO A OTRO AP QUE NO INCREMENTE LA PRL (PRL-SPARING)

El posicionamiento de la Sociedad Española de Psiquiatría y la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica respecto a las indicaciones potenciales del cambio de AP incluyen la falta de tolerabilidad (197), y entre estas indicaciones se encuentran los trastornos relacionados con la HPRL y la DS (198–200). Ante la presencia de HPRL o sus problemas asociados, el cambio de AP recomendado por ambas sociedades es a ARI o quetiapina como primeras opciones, y como segunda opción el cambio a

olanzapina. Existe evidencia de eficacia para los tres AP mencionados (126,201–206). La mejor estrategia para el cambio sería el cambio cruzado y gradual (189,195).

3.AÑADIR AGONISTAS DE RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS

Esta opción terapéutica es una opción muy cuestionada por el riesgo de recaída o exacerbación de la psicosis. Los síntomas que pudieran mejorar serían todos los derivados de la HPRL. Su principal ventaja sería que permitiría continuar el tratamiento con el mismo AP. Su gran desventaja comprende tanto el alto riesgo de recidiva psicótica como los propios riesgos asociados a los agonistas dopaminérgicos (23).

Los agonistas dopaminérgicos más estudiados como tratamiento para la HPRL son la cabergolina y la bromocriptina, aunque existen casos publicados con pramipexol (207), y quinagolida (208). La mayor experiencia de la bromocriptina es en HPRL secundarias a tumores hipofisarios (23). Los estudios publicados hasta la fecha sobre el uso de agonistas dopaminérgicos muestran un tamaño de efecto similar a añadir ARI en cuanto a disminuir los niveles de PRL; sin embargo, muestran una mayor tasa de retirada por efectos adversos, incluido el empeoramiento psicopatológico (38). Parece que la cabergolina sería de primera línea, siendo la opción más efectiva y segura (189,195). La amantadina, usada con eficacia para tratar síndromes parkinsonianos por AP, se ha descrito como opción terapéutica para disminuir niveles de PRL. Se le supone a este fármaco un efecto agonista dopaminérgico, pero su mecanismo de acción exacto aún se desconoce (38).

En general, el uso de agonistas dopaminérgicos para el tratamiento de HPRL por AP no sería de primera elección, no es una opción terapéutica recomendada por todas las guías clínicas debido a un bajo nivel de evidencia y grado de recomendación, por lo que requiere mayor número de ensayos clínicos aleatorizados para determinar su eficacia y seguridad (10,38,189,201). La Sociedad Española de Endocrinología (33) recomienda considerar esta opción terapéutica bajo control estricto y sólo ante casos de HPRL sintomática, imposibilidad de sustitución del fármaco AP y contraindicación absoluta de tratamiento sustitutivo con estrógenos/testosterona, así como en mujeres que deseen gestación (30,33).

4.AÑADIR ARIPIPAZOL

Como ya se ha expuesto más ampliamente en el capítulo 4, los APS PRL-raising bloquean los receptores dopaminérgicos de la hipófisis impidiendo que la DA inhiba la secreción de PRL, incrementándose así los niveles séricos de PRL. El ARI, al ser un agonista parcial de los receptores de la DA, en presencia de una hipoactividad

dopaminérgica secundaria al antagonismo del AP PRL-raising, actuaría como agonista sobre los RD2, restaurándose así la inhibición dopaminérgica de las células lactotrofas de la hipófisis anterior y disminuyendo los niveles de PRL (76,78).

En los últimos años son muchos los casos clínicos, ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis sobre la eficacia del ARI para tratar la HPRL secundaria a AP con resultados positivos en cuanto a eficacia, tolerabilidad y seguridad (50,52–54,79–81,100,209–222). En la tabla 8 se muestra un resumen de los estudios más representativos.

Sólo hay un ensayo clínico aleatorizados que compara el cambio a ARI versus añadir ARI (204), observan un mayor tamaño de efecto en cuanto a la disminución de los niveles de PRL con el cambio a ARI (tamaño del efecto=2,3) frente a añadir ARI (tamaño del efecto=1,6); pero con una mayor tasa de abandono por cualquier causa al cambiar a ARI (18%) frente al 4% al añadir ARI.

Combinar un segundo AP no es lo recomendado por las guías clínicas para el tratamiento de la E que abogan por la monoterapia AP. Sin embargo, es una práctica clínica habitual con una tasa media global a nivel mundial del 16,9% (rango intercuartil, 12,9% - 35,0%); siendo la combinación más frecuente la de un AP de primera generación (típico) junto con un AP de segunda generación (atípico) (223). La politerapia AP en E se usa generalmente en contextos de tratamientos crónicos, enfermedades resistentes y para aliviar o prevenir efectos secundarios dosis dependientes (211). Actualmente, existe insuficiente evidencia en cuanto a la seguridad y eficacia del uso de la politerapia AP para el tratamiento de la E, recomendándose sólo tras varios ensayos fallidos de monoterapia AP, incluida clozapina, y teniendo especial cuidado con las propiedades farmacocinéticas, farmacodinámicas y efectos secundarios de los dos AP a combinar (224). Según la evidencia disponible hasta la fecha (estudios en su mayoría pequeños y no controlados), la politerapia AP se ha asociado a una mayor tasa global de efectos secundarios, tasa de efectos secundarios parkinsonianos, uso de anticolinérgicos, HPRL, DS, hipersalivación, sedación/somnolencia, deterioro cognitivo y diabetes (75). Así mismo, se ha hipotetizado una posible competición por los RD2 entre ambos AP pudiendo disminuir la eficacia del primer AP (10). En una revisión sistematizada sobre el uso de politerapia AP en E (223), observaron que se asociaba a una mayor necesidad de anticolinérgicos, una mayor gravedad de la enfermedad y un menor uso de antidepresivos. Los datos de los ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad indican que es escasa la evidencia de una mayor eficacia de la politerapia AP en el

tratamiento de la E versus monoterapia AP, con la posible excepción de la reducción de síntomas negativos cuando se combinan un antagonista RD2 con un agonista parcial RD2. Se ha sugerido, a favor de la politerapia AP en E, que pudiera estar asociada a un menor riesgo de hospitalización tanto por motivos psiquiátricos como no psiquiátricos, pudiendo reducir la mortalidad en mayor medida que la monoterapia AP (224).

Con todo, pese a los posibles riesgos de la politerapia AP, la combinación de un antagonista RD2 con un agonista parcial RD2, como el ARI, en el abordaje terapéutico de la E puede ser una opción deseable para algunos pacientes, no existiendo datos que apoyen cualquier otra combinación AP (224). En el contexto de una valoración terapéutica individualizada puede ser la mejor opción terapéutica para tratar la HPRL en aquellos pacientes psicóticos estables con riesgo de recaída (201). Además, puede ser una estrategia que ayude a mantener una adherencia terapéutica, evitando el abandono por efectos secundarios indeseables como la DS, y que, incluso, mejore la sintomatología negativa y la salud física general en base a mejorar parámetros metabólicos (52,81,100,209,211,225).

La adición de ARI ha sido descrita por algunos autores como la estrategia terapéutica de primera línea para tratar la HPRL en pacientes psicóticos con HPRL tanto iatrógena, como tumorogénica (212). Se trata de la opción terapéutica más estudiada en términos de seguridad; no hallándose diferencias significativas respecto a placebo, en tasa de abandonos, empeoramiento clínico, o aparición de efectos secundarios (38). Sí se ha observado una mayor frecuencia de efectos secundarios como cefalea, hipersomnia e insomnio, sobre todo con dosis altas de ARI ($\geq 15\text{mg/día}$), aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas comparando con placebo (100,218).

Se ha observado en varios metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados doble ciego y estudios prospectivos que, al añadir ARI al tratamiento AP, se da una mejoría sobreañadida en síntomas negativos y psicopatología general, sin efecto sobre la sintomatología positiva, (50,53,209,218,220). Sin embargo, otros estudios sobre la eficacia de esta estrategia no observan cambios a nivel psicopatológico (52,81,210,213,216), u observan mejorías a nivel psicopatológico a lo largo del tiempo que duran los estudios pero sin diferencias respecto a los grupos control (54,79,211).

Aunque se ha demostrado la eficacia de añadir ARI al tratamiento AP habitual para disminuir los niveles de PRL en pacientes con E e HPRL, los diferentes estudios arrojan una importante heterogeneidad de resultados en cuanto a efectos adversos y tasas de normalización de PRL, lo cual sugiere la existencia de otros factores que

podieran estar influyendo de forma consistente (100). Factores, tales como el sexo, la dosis y duración del tratamiento con AP, el tipo de AP o la dosis de ARI, pueden influir en la eficacia de la adición de ARI como corrector de la HPRL, aunque no han sido suficientemente valorados, o existen datos controvertidos. A pesar de que los niveles de PRL son diferentes en hombres y mujeres, tanto en individuos sanos como en tratamiento AP, la mayoría de los estudios los analizan de forma conjunta (50,52,53,80,81,215,216), o valoran únicamente hombres (210,211,213) o mujeres (54,217). La dosis y la duración del tratamiento con ARI necesarios para reducir la HPRL y el nivel de normalización de la HPRL son otros aspectos a considerar. Hay estudios que indican que una dosis diaria de 5mg de ARI es suficiente para corregir la HPRL, otros estudios, sin embargo, observan una mayor respuesta con dosis superiores dependiendo de la gravedad de la HPRL inicial. En algunos casos la dosis de ARI se mantiene fija durante todo el estudio, mientras que en otros va ajustándose según los resultados obtenidos, lo cual dificulta la interpretación y comparación de los resultados. Por otro lado, no se ha observado la misma eficacia de añadir ARI en el tratamiento de la HPRL iatrogénica por AP con todos los tipos de AP por igual. Concretamente se ha observado una menor eficacia en el tratamiento de la HPRL por benzamidas (amisulprida y sulpirida) en comparación con HPRL iatrogénicas por otros AP como risperidona (50,219). Esta menor eficacia, puede explicarse por las características farmacocinéticas de ambos fármacos. Las benzamidas son AP atípicos hidrófilicos con dificultades para atravesar la BHE y bloquean preferentemente los RD2 a nivel tubero-infundibular (fuera de la BHE). Por lo tanto, se necesitan dosis más altas de benzamidas para alcanzar los efectos antipsicóticos (acción a nivel mesolímbica y mesocortical). En consecuencia, aunque el ARI tiene una mayor afinidad por RD2, no sería capaz de ocupar suficiente número de estos receptores a nivel tuberoinfundibular para reducir la HPRL inducida por las benzamidas (219).

Con todo, añadir ARI, sería, en términos de evidencia, la primera opción terapéutica para disminuir los niveles de PRL en pacientes con E y HPRL iatrogénica por AP, tal y como concluye un reciente metaanálisis que compara distintas estrategias terapéuticas (38).

Tabla 8.

Comparativa estudios que añaden ARI al tratamiento habitual con AP como estrategia terapéutica de la HPRL iatrogénica por AP

Año	N total	N mujeres	AP duración pretratamiento	Dosis diaria AP	ARI semanas tratamiento	ARI dosis	Variación de PRL durante ARI	Ref.
2006 * ‡	30 ARI 30 placebo				6	5 mg	Con ARI D0,sem6: 149 (45), 27 (8) ng/ml.	(226)
2007 ‡	26 ARI 28 placebo	15 17	Haloperidol>3 meses		8	15 mg 4 sem. 30 mg 4 sem más.	Disminución media en ARI: 76% D0,sem4; 84% D0,sem8. No diferencia hombres y mujeres No diferencia de PRL entre sem4 y 8. HPRL corregida: 85% sem8.	(227)
2008 * ‡	60 ARI 57 placebo	60 57	RIS		6	5 mg	De 112 (40) a 26 (6) ng/ml en ARI No diferencia en placebo	(228)
2009 ‡	90 ARI 87 placebo 78 ARI 68 placebo	69/168 ARI 56/155 placebo	RIS+ARI RIS+placebo Quetiapina+ARI Quetiapina+placebo	RIS: 4-8 mg Quetiapina: 400-800 mg	16	2 a 5 mg D0 a sem2 10 a 15 mg sem2 a 6 Se puede bajar entre sem6 a 8 No varía sem8 a 16 Final media 10 mg	Variación RIS con ARI: D0,sem16: media -19 ng/ml. En placebo -1.9ng/ml. Quetiapina: varía -3.0 ng/ml en ARI y +0.15 placebo, D0 a sem16. HPRL corregida: 19% ARI. No distinguen RIS de Quetiapina	(229)
2009	21	0	RIS	Fija no específica	8	10 mg	62 (22) D0; 26(11) sem2; 19 (8) sem 4; 18 (8) sem8. D0 diferente del resto. No diferencias entre sem4 y 8. HPRL corregida: 32%.	(230)

Año	N total	N mujeres	AP duración pretratamiento	Dosis diaria AP	ARI semanas tratamiento	ARI dosis	Variación de PRL durante ARI	Ref.
2010	15 5 4	10 5 2	RIS estable >1 mes Amisulpir estable >1mes Sulpiride estable>1mes	4.7 (2.3)	8	5 ó 10 mg inicial 5 a 20 mg final	77 (SE=13) D0 a 18 (SE=2) sem8. HPR corregida 93% en R. Independiente del sexo y de dosis de ARI.	(231)
2010	17	17	RIS: entre 12 y 49 semanas	Mediana 6mg (2-15)	Dosis consecutivas en lapsos de 2-4 sem. Final entre 8 y 16 sem.	3,6,9,12 mg	PRL D0>que ARI cualquier dosis. PRL con ARI 6,9,12 mg ARI<ARI 3mg. % reducción media respecto a D0: 35, 54, 57, 63 en ARI 3,6,9,12 mg. En los de RIS (3-6mg) % reducción en 3,6,9,12 mg de ARI 37, 57, 66, 70%, no diferente de la otras dosis de RIS. PRL en D0, 3,6,9,12 mg ARI: 109 (45), 74 (36), 53 (28), 49 (27) y 43 (27) ng/ml; en los que reciben R (3-6 mg): 120 (47), 78 (37), 53 (24), 42 (21), 43 (27). Correlación entre dosis de RIS y % de disminución de PRL; no correlación entre PRL basal y % de reducción con ARI. En 12 de 16 pacientes la dosis de ARI correlaciona con % de reducción de PRL.	(232)
2011	12	1	LA RIS >1 año	3 dosis existentes	16	10 mg	PRL D0> sem4 y 16. PRL sem4>16. HPRL corregida 100%. No relación con edad, duración de la enfermedad o del tratamiento con LA RIS. D0: 63 (21); sem4: 31 (12); sem16: 21 (9)	(215)

Año	N total	N mujeres	AP duración pretratamiento	Dosis diaria AP	ARI semanas tratamiento	ARI dosis	Variación de PRL durante ARI	Ref.
2013 ‡	17 ARI 18 placebo	4 5	RIS >3meses	3-6mg. Mediana 3mg.	12ARI+12 con ARI retirando R	10 mg	Con ARI PRL disminuye desde sem1. De: D0 40 (SE=11) a 20 (SE=7) sem24 (pero esta semana llevan 12 con ARI sólo sin R). Calculando por la figura PRL media D0,sem1,sem2,sem24: 38,26,23,20ng/ml.	(233)
2013	13	8	LA RIS sola o con RIS o PAL >6 meses. Mediana 51 meses	Mediana 37.5	1 mes a 3 meses	5 mg	Inclusión: PRL doble de lo normal o síntomas de HPR. Medianas PRL: D0,mes1,mes3: 84,39,31 ng/ml. HPRL corregida 15%. Síntomas HPRL no varían.	(234)
2015 ‡	30 ARI 5 mg 30 ARI 10 mg 30 ARI 20 mg 30 placebo	14 15 15 15	RIS	5 (1.1) mg	8	5 mg 10 mg 20 mg	Inclusión: HPRL D0. PRL D0>sem2 en ARI. No diferente sem4, 6 y 8. Deducido de la figura PRL D0, sem2,4: 5 mg ARI: 90, 51, 50 ng/ml.; 10 mg ARI: 90, 34, 29; 20 mg ARI: 90, 21, 21 ng/ml. Sem8: PRL 5mg>10 mg; 5mg>20 mg; no diferencia entre 10mg y 20mg. Placebo no cambios en PRL. PRL dos grupos según media de cada sexo: los de baja PRL sem8 dif entre ARI y placebo, no entre dosis de ARI. Los de alta PRL: todos los de ARI menor que placebo, y diferencia entre 5 y 10mg y entre 5 y 20mg, no diferencia entre 10 y 20mg. HPRL corregida: 20,52,67% en ARI 5,10,20mg.	(235)

Año	N total	N mujeres	AP duración pretratamiento	Dosis diaria AP	ARI semanas tratamiento	ARI dosis	Variación de PRL durante ARI	Ref.
							% variación PRL D0,sem8 no diferente entre sexos. No especifican si es t Student.	
2015	30 ARI	30	RIS >2 meses	2.5 media máximo 6mg	12	Variable según PRL, máximo 25 mg	Inclusión: HPRL HPR corregida 77%; tiempo para normalizar mediana 84 días (50-110 días).	(236)
2015 ‡	15 ARI 15 placebo (final 13)	6 9	RIS >12 meses	6 mg	8	10 mg	D0 PRL no diferente entre ARI y placebo, sem8 diferencia media 76ng/ml. PRL disminuye en ARI un 58%, en placebo aumenta un 22%. PRL D0 correlaciona con su disminución (lo que tienen + disminuyen +); teniéndolo en cuenta sigue significativo el efecto tiempoxgrupo y las mujeres tienen más PRL. Poniendo sexo como covariable sigue significativo el efecto tiempoxgrupo. Las mujeres siguen teniendo PRL elevada al final media 51.7ng/ml. No tienen muestra suficiente para analizar mujeres y hombres por separado. HPRL corregida 47% en ARI.	(237)
2015 ‡‡	56 ARI 57 sin ARI	32 35	RIS >8 semanas	4-6mg	8	10mg	Inclusión: HPR. PRL con ARI<sin ARI desde sem2, controlando para PRL basal. Deducido de figura: PRL D0, sem2,4,6,8: 66, 52, 35, 28, 24 ng/ml.	(238)

Año	N total	N mujeres	AP duración pretratamiento	Dosis diaria AP	ARI semanas tratamiento	ARI dosis	Variación de PRL durante ARI	Ref.
2016 ‡‡	30 ARI 30 sin ARI	30 30	RIS (n=19) PAL (n=11) 4sem RIS(n=14) PAL (n=16) 4sem	RIS: media 5.2 mg (3-6); PAL: media 9.4mg (6- 12)	8	5 mg	PRL con ARI: D0>sem 2,4,6,8. PRL D0,sem2,4,6,8: 103 (38) [CI: 89-117], 95 (41) [CI: 80-110], 67 (32) [CI: 56-78], 45 (mediana, CI: 36-64), 38 (mediana, CI: 22-42). Poniendo edad y tiempo enfermedad covariables, sigue significativo. Tanto con RIS como con PAL la disminución de PRL es significativa desde sem2, y no diferente entre RIS y PAL.	(239)
2018 ‡‡	20 ARI 10 sin ARI	20 10	RIS 6 meses	2-4 mg	6	5 ó 10 mg	PRL D0> sem1,2,6 con ARI. PRL D0, sem1,2,6: 91(62), 43 (35), 35 (33), 31 (28), diferencia significativa desde sem1. PRL ARI<sin ARI las sem2 y 6. Analizan la combinación dosis de R dosis de ARI: con 4mg de R y 5 de ARI, no hay diferencia en el % de disminución entre sem1, sem2 y sem6. Con 4mg R y 10mg ARI es diferente entre sem 1 y sem 6; y con 2mg de R y 5 de ARI la diferencias entre sem1-sem2 y entre sem1,sem6. Análisis cualitativo en grupos PRL: A=0- 47; B=47-94; C=>94ng/ml. A las 6 semanas con ARI normalizan en A 4/4 (100%); B:7/9 (78%); C: 2/7 (14%).	(240)
2018 ‡	24 ARI 18 placebo	24 18	PRL raising> 2 meses ARI/placebo:	Dosis estable	16 sem. Dosis consecutivas	D0 a sem2: 5 a 10 mg.	Inclusión: HPRL y síntomas de HPRL.	(58)

Año	N total	N mujeres	AP duración pretratamiento	Dosis diaria AP	ARI semanas tratamiento	ARI dosis	Variación de PRL durante ARI	Ref.
			RIS: 13/9 PAL: 5/4 Haloperidol: 4/2 Flufenazina: 2/1		sem 2 a 4. A partir de sem4 variable.	Hasta 15 mg sem8: variable según síntomas de HPRL. Media 11.7 (2.4).	PRL D0=84 (57) ng/ml. PRL disminuye vs placebo a las 16sem diferencia estimada - 26.3 (12.6), máxima caída semana 1. HPRL corregida con ARI: 20, 35, 35,45% sem1,4,12 y 16. En placebo sem16: 12%. Disminuyen algunos síntomas de HPRL galactorrea (10/13) y función sexual (7/14), ambos diferentes de placebo; amenorrea (6/13) no diferente de placebo. Galactorrea es significativo al cabo de 2-3 meses.	

*Dosis y niveles de PRL si no se especifica son media y (SD). D0: inicio del estudio. LA: long acting. *: Sólo abstract. Artículo en chino. †: Ensayo clínico aleatorizado frente a placebo. †† ensayo frente a control sin ARI. ‡: sólo pacientes asiáticos. sem: semanas de tratamiento con ARI. Las unidades de PRL se han normalizado a ng/ml (ng/ml x 21.2=mIU/l)*

5. AÑADIR METFORMINA

Estudios recientes señalan la eficacia de este antidiabético oral para tratar la HPRL por AP, tanto para disminuir de forma significativa los niveles de PRL como para paliar los síntomas relacionados en pacientes con E (241). Una reciente revisión sistematizada (242), y un metaanálisis (220) sobre esta opción terapéutica concluyen que es una opción segura y eficaz, aunque precisa mayor investigación.

6. TRATAMIENTO HORMONAL

La terapia hormonal o combinación de contraceptivos orales en mujeres y testosterona exógena en varones estaría indicado en casos de estados mantenidos de hipogonadismo (síntomas de hipogonadismo y/o disminución DMO) secundario a HPRL por AP (10,30,33).

El uso combinado de contraceptivos orales estaría indicado en mujeres premenopáusicas en las que no se pueda retirar o sustituir el AP. Este tratamiento previene los síntomas asociados con la deficiencia de estrógenos, incluso la posible disminución de la DMO, aunque para los síntomas debidos directamente a la HPRL (ej. galactorrea) podría no ser efectivo. Esta terapia aumenta el riesgo de tromboembolismo y cáncer de mama, por lo que hay que informar a la paciente. Habría que monitorizar los niveles de PRL cada 3-4 meses los primeros 6 meses y posteriormente de forma anual (23). En caso de optar por esta opción terapéutica será fundamental el abordaje multidisciplinar, incluyendo al especialista en endocrinología (10).

7. TERAPIAS ALTERNATIVAS

Un medicamento chino a base de hierbas medicinales llamado *Paeony-Glycyrrhiza decoction* (*shaoyao-gancao-tang / shakuyaku-kanzo-to*) ha sido ampliamente utilizado para el tratamiento de la sintomatología secundaria a la HPRL en China y Japón. Se trata de un preparado a base de *Paeonia lactiflora* y raíces de *Glycyrrhiza glabra* (243). Se ha publicado en estudios experimentales, así como en series de casos y ensayos clínicos aleatorizados la eficacia de este remedio natural como tratamiento para la HPRL por AP (243–246). Un reciente metaanálisis (247) concluye que la evidencia actual respalda la adición de este preparado al tratamiento AP para disminuir los niveles de PRL elevados y mejorar la sintomatología secundaria en pacientes adultos; aunque se requieren ensayos clínicos aleatorizados más prolongados en el tiempo para confirmar estos hallazgos. Los datos hasta la fecha son limitados, sobre todo en seguridad teniendo en cuenta las posibles interacciones

farmacológicas, por ejemplo con warfarina, y con ciertas condiciones o enfermedades hematológicas y cardíacas (191).

Tabla 9.

Niveles de evidencia y grados de recomendación de las diferentes estrategias terapéuticas (Según la US Agency for Health Research and Quality: tabla 10)

Estrategia terapéutica	Nivel Evidencia	Grado recomendación
Disminuir dosis AP	IV	D
Cambio AP:	Ib-III	A-C
ARI	III	
Olanzapina	Ib-III	
Quetiapina	Ila	B
Ziprasidona	IV	
Clozapina	Ib	
Añadir agonistas dopaminérgicos	Ib	B
Añadir ARI	Ia	A

Fuente: Adaptado de *Montejo et al. (2017)*

Tabla 10.

Niveles de evidencia y grados de recomendación Según la US Agency for Health Research and Quality:

Nivel de evidencia (I-IV)	La evidencia proviene de:
Ia	Metaanálisis de ensayos controlados, aleatorizados, bien diseñados
Ib	Al menos, un ensayo controlado aleatorizado

Nivel de evidencia (I-IV)	La evidencia proviene de:
Ia	Al menos, un estudio controlado bien diseñado sin aleatorizar
Ib	A menos, un estudio no completamente experimental, bien diseñado, como los estudios de cohortes. Se refiere a la situación en la que la aplicación de una intervención esta fuera del control de los investigadores, pero cuyo efecto puede evaluarse
III	Estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como los estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles
IV	Documentos u opiniones de comités de expertos o de experiencias clínicas de autoridades de prestigio o de los estudios de series de casos
Grado de recomendación (A-D)	
A: basada en una categoría de evidencia I. Extremadamente recomendable.	
B: basada en una categoría de evidencia II. Recomendación favorable.	
C: basada en una categoría de evidencia III. Recomendación favorable pero no concluyente.	
D: basada en una categoría de evidencia IV. Consenso de expertos, sin evidencia adecuada de investigación.	

8.3 Recomendaciones generales de buena práctica clínica para reducir el riesgo y manejo de la HPRL

- Al iniciar tratamiento AP es importante realizar una anamnesis inicial detallada, incluyendo historia sexual, presencia de DS previa, historia menstrual/menopáusica en mujeres; posibilidad/deseo de un embarazo actual o a futuro, antecedentes de galactorrea o ginecomastia; antecedentes personales o familiares de fracturas u osteoporosis diagnosticada (10,37).

- Recoger historia de respuesta a tratamientos AP previos, con el objetivo de facilitar decisiones a posteriori en base a la eficacia del AP y el riesgo de HPRL prolongada, junto con otros posibles efectos secundarios farmacológicos (10).
- La sintomatología de la HPRL es a menudo silenciosa y raramente informada de manera espontánea por parte del paciente, por ejemplo la DS. Por ello se recomiendan determinaciones sistemáticas, rutinarias y continuas de los niveles de PRL a todos los pacientes en tratamiento con AP (189); incluyendo niveles basales al inicio del tratamiento AP (10,37,189).
- Si se prescribe aumento de dosis o cambio de AP es conveniente reevaluar la PRL a los 3 meses de establecido el tratamiento, especialmente en los pacientes tratados con un AP PRL-raising.
- Incluir en el abordaje y tratamiento a especialistas en endocrinología cuando los niveles de PRL son muy altos (por ejemplo >100ng/ml) y cuando se inicia terapia hormonal para la HPRL (10).
- Usar con especial precaución los AP PRL-raising en pacientes menores de 25 años, mujeres en edad reproductiva, mujeres con planes de embarazo, pacientes con osteoporosis y pacientes con historia de cáncer de mama hormonodependientes (10).
- Es necesario informar a los pacientes de los efectos asociados a la HPRL cuando se detecta y decidir juntos la mejor estrategia para mantener la eficacia y preservar la seguridad y la adherencia (10,37,189).
- Se deben considerar las opciones de tratamiento para la HPRL en función del tipo de efecto secundario detectado, el impacto que éste tiene el paciente y un cuidadoso balance de riesgos beneficios de continuar con la medicación AP habitual o comenzar una nueva estrategia terapéutica (23,189).
- Se han descrito diferentes estrategias de tratamiento con diferentes niveles de evidencia y recomendación como hemos mencionado previamente, incluyendo pros y contras en cada uno. **Seleccionar una estrategia personalizada para cada paciente es la mejor estrategia terapéutica** (10,23,189).

OBJETIVOS

1.1 OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivos principales:

- Estudiar la eficacia de añadir 5mg/día de ARI durante un mes para reducir los niveles de PRL en personas diagnosticadas de E en tratamiento AP con RIS y/o PAL.
- Estudiar los factores demográficos y clínicos que puedan influir en la respuesta de la PRL a la intervención.

Objetivos secundarios:

- Analizar los factores clínicos y demográficos que puedan afectar a la concentración basal de PRL, antes de añadir ARI al tratamiento.
- Conocer la prevalencia inicial de HPRL de la muestra, y estudiar el nivel de normalización de la PRL al añadir 5mg/día de ARI.
- Estudiar la evolución de la gravedad en los niveles séricos de PRL al añadir ARI al tratamiento
- Valorar la evolución clínica de estas personas durante el mes de tratamiento coadyuvante con ARI, mediante la Escala de Evaluación de Síntomas Positivos (Scale for the Assessment of Positive Symtoms, SAPS) (248) y la Escala de Evaluación de Síntomas Negativos (Scale for the Assessment of Negative Symtoms, SANS) (249), durante el mes del estudio.

1.2 HIPÓTESIS

- Añadir 5mg/día de ARI será eficaz para reducir los niveles elevados de PRL secundarios al tratamiento AP con RIS o PAL.
- Además, esta eficacia será diferente en hombres y mujeres.

MATERIAL Y METODOS

1. SELECCIÓN DE SUJETOS

Se seleccionaron 74 pacientes, con diagnóstico de E según el DSM-IV-TR, de ambos sexos, de edad superior a 18 años, de origen caucásico, y que llevaran, al inicio del estudio, una semana al menos de tratamiento estable con RIS o PAL. Los pacientes se encontraban en tratamiento en la Red Salud Mental de Bizkaia, en régimen de hospitalización (Hospital de Zamudio: Unidades de Subagudos y Rehabilitación) o seguimiento en Hospital de Día (Hospitales de Día de Basauri, Gernika, Las Arenas, Zamudio y Erandio).

Los criterios de exclusión fueron:

- pacientes en tratamiento con otro tipo de psicofármacos que no fueran RIS y/o PAL. Únicamente estaba permitido al entrar en el estudio y durante el tiempo que duraba el mismo, el uso de lorazepam como hipnótico o ansiolítico y biperideno para tratar síntomas extrapiramidales secundarios al tratamiento AP.
- embarazo
- lactancia
- enfermedades endocrino-metabólicas
- dependencia de tóxicos

Los participantes fueron informados del estudio por su psiquiatra (el 80% de la muestra fue reclutada por la propia autora de la tesis) y firmaron un consentimiento para participar en el mismo. En caso de que los pacientes se encontrasen en situación de incapacidad legal, el tutor legal firmaba el consentimiento informado siempre y cuando el paciente diese su consentimiento previo verbal. Junto al consentimiento informado se facilitaba información por escrito sobre el estudio, así como su derecho de abandonarlo en cualquier momento. El reclutamiento de la muestra se realizó entre el año 2014 y 2018.

Es un ensayo clínico naturalístico, aprobado por el Comité de Ética de Euskadi y por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y que cumple los requisitos de la declaración de Helsinki. Se registró como Ensayo Clínico con referencia 2013-001315-71. El estudio se realizó a ciego simple hasta el momento de los análisis de

los resultados de forma que los psiquiatras investigadores desconocían los valores hormonales de las muestras.

2. ESTIMACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

Teniendo en cuenta las diferencias en la concentración de PRL sérica basal entre hombres y mujeres, y suponiendo diferencias de 25 unidades en el comportamiento temporal y asumiendo una desviación estándar de 40, se necesitarían 47 hombres y 19 mujeres, aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral. Se ha estimado una tasa de pérdidas en el seguimiento del 10%.

En caso de considerar la muestra como un único grupo la estimación sería la siguiente. Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral, se precisan 23 sujetos para detectar una diferencia igual o superior a 25 unidades. Se asume una desviación estándar de 40. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 10%.

3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO, VALORACIÓN DE LA PRL SÉRICA Y VALORACIÓN CLÍNICA

Una vez incluidos en el estudio los pacientes, se realizaba una entrevista clínica donde se recogían en un formulario aspectos sociodemográficos y clínicos, además, eran evaluados a nivel psicopatológico mediante las escalas SANS y SAPS por uno de los psiquiatras colaboradores del estudio. Al día siguiente se realizaba la primera extracción sanguínea para medir niveles basales de PRL, ese mismo día comenzaban tratamiento coadyuvante a su tratamiento habitual (RIS y/o PAL) con 5mg/día de ARI en la toma del desayuno. La evaluación tanto bioquímica como clínica se repetía al cabo de una semana y de un mes. Durante el estudio se recogieron aspectos relacionados con las causas de abandono del estudio y tolerancia al ARI, en caso de que surgieran, bien observados por los clínicos en el seguimiento habitual, bien referidos por los propios pacientes. Al finalizar el estudio los resultados se exponían tanto a paciente como psiquiatra habitual para que tomaran decisión consensuada respecto a la existencia de beneficios o no, tanto a nivel clínico como bioquímico de la adición de ARI a su tratamiento habitual, quedando en sus manos la decisión de seguir o no con el tratamiento coadyuvante con 5mg/día de ARI.

En un paciente tras 3 semanas con 6mg/día de PAL oral se añadió PAL inyectable 150mg/28días y en otro paciente tras 1 mes con 12mg/día de RIS oral, se cambió a 75/14 días de RIS inyectable y 9mg/día de RIS oral.

4. MEDIDAS

4.1 Datos clínicos y sociodemográficos

En la entrevista inicial se recogieron datos sociodemográficos tipo sexo, edad, estado civil..., así como clínicos (inicio enfermedad, inicio del tratamiento neuroléptico, ajuste premórbido...) que se exponen con más detalle en Resultados (descripción de la muestra). Así mismo, en el mismo cuadernillo se recogían los acontecimientos adversos que pudieran aparecer, con su descripción, duración, y si eran motivo de abandono del estudio.

4.2 Escala de Evaluación de Síntomas Negativos (SANS)

Se trata de una escala que evalúa la sintomatología negativa de la E. Debe utilizarse de forma complementaria a la escala SAPS. Precisa ser administrada por un clínico mediante la técnica de entrevista semiestructurada. Consta de 25 ítems organizados por subescalas, en cada una de las cuales se evalúan síntomas específicos y una puntuación global de gravedad de los síntomas en esa subescala:

- Pobreza afectiva: 8 ítems que evalúan la expresión facial, los movimientos espontáneos, el contacto visual, la respuesta afectiva y la modulación del tono de voz.
- Alogia: 5 ítems que evalúan las alteraciones del lenguaje (pobreza de la cantidad y del contenido, bloqueo y latencia de respuesta aumentada)
- Abulia-Apatía: 4 ítems que evalúan el aseo e higiene, la falta de constancia en el trabajo/escuela, y anergia física.
- Anhedonia-Insociabilidad: 5 ítems que evalúan las actividades recreativas y las relaciones de amistad íntimas.
- Atención: 3 ítems que evalúan las alteraciones de la atención (distracción y falta de atención)

Cada escala se puntúa según una escala tipo Likert de 6 grados de intensidad o gravedad, que oscila entre 0 (síntoma no presente) y 5 (síntoma presente y grave). El marco temporal no está claramente delimitado y normalmente se utiliza los días previos a la entrevista. Para su corrección e interpretación se utilizó la puntuación global de cada síntoma, de forma que cada uno contribuye con un 20% en la puntuación total en el caso de SANS (5 síntomas).

4.3 Escala de Evaluación de Síntomas Positivos (SAPS)

Es una escala que evalúa la sintomatología positiva de la E. Debe utilizarse de forma complementaria a la escala SANS. Ambas ampliamente utilizadas en investigación. Consta de 34 ítems organizados en 4 subescalas, en cada una de las cuales se evalúan síntomas específicos y una puntuación global de gravedad de los síntomas en esa subescala:

- Alucinaciones: 7 ítems que evalúan alucinaciones auditivas, cenestésicas, olfatorias, y visuales.
- Ideas delirantes: 13 ítems que evalúan la presencia e intensidad de distintos tipos de ideas delirantes (persecución, celos, culpa o pecado, grandeza, ..., lectura, difusión, inserción, y robo del pensamiento).
- Comportamiento extravagante: 5 ítems que evalúan el vestido y la apariencia, el comportamiento social y sexual, el comportamiento agresivo y agitado, y la conducta repetitiva.
- Trastornos formales del pensamiento: 9 ítems que evalúan los distintos tipos de alteraciones de la forma del pensamiento (descarrilamiento, tangencialidad, logorrea, ...).

Cada escala se puntúa según una escala tipo Likert de 6 grados de intensidad o gravedad, que oscila entre 0 (síntoma no presente) y 5 (síntoma presente y grave). El marco de referencia temporal no está claramente delimitado y normalmente se utiliza los días previos a la entrevista. Para su corrección e interpretación se utilizó la puntuación global de cada síntoma, de forma que cada uno contribuye con un 25% en la puntuación total en el caso de SAPS (4 síntomas). Ambas escalas, fueron administradas al inicio y fin del estudio por un mismo clínico experimentado.

4.4 Niveles plasmáticos de PRL

Todas las extracciones sanguíneas realizadas para medir los niveles de PRL sérica se realizaron entre las 8-8.30 a.m, tras 12 horas de ayuno y 30 minutos de reposo, antes de la dosis matinal de medicación. Las muestras sanguíneas se enviaban tras su extracción al laboratorio del Hospital de Galdakao bajo las medidas adecuadas de seguridad y conservación de las mismas. El análisis se realizó mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania). En el propio laboratorio descartaban la presencia de macroprolactinemia.

5. VALORES DE REFERENCIA Y GRAVEDAD DE LA HPRL

Se consideraron como valores normales de PRL los inferiores a 25ng/ml en mujeres y 20ng/ml en hombres. Además, se analizaron los datos siguiendo la escala de gravedad de la HPRL propuesta previamente (37,250) adaptando los valores normales a 25 y 20ng/ml para mujeres y hombres respectivamente (tabla 11)

Tabla 11.

Valores de referencia de los niveles de PRL asociados al nivel de gravedad de la HPRL

Gravedad de la HPRL	Concentración de PRL (ng/ml) en mujeres	Concentración de PRL (ng/ml) en hombres
No HPRL	≤25	≤20
Leve	25,1-49,9	20,1-49,9
Moderada	50-99,9	50-99,9
Grave	>100	>100

6. CÁLCULO DE LA DOSIS EQUIVALENTE DE RIS y PAL

No parece haber un consenso sobre cómo calcular la dosis equivalente cuando se administra tratamiento depot o de larga duración inyectable y oral. También hay diferentes propuestas para calcular la dosis equivalente entre PAL y RIS. En primer lugar, dividimos la dosis inyectada entre el lapso de días en que se administra, equivaldría a la dosis diaria oral de RIS o PAL (251,252). A continuación, calculamos la equivalencia entre PAL y RIS orales, de forma que 1,5mg de PAL corresponden a 1mg de RIS (253) que es similar al factor de 1,68 propuesto por otros autores (254).

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar, se estudió el comportamiento de la concentración de PRL durante las 4 semanas del estudio. Se construyó un modelo mixto, la variable dependiente era la concentración de PRL, las variables independientes eran la edad, el sexo, el tiempo y su interacción. Además, se incluyeron en el modelo los meses de tratamiento con RIS/PAL y la dosis equivalente de RIS recibida. Excepto el sexo, el resto de variables se incluyeron como variables continuas. Se compararon dos modelos: el primero

asumiendo que en los pacientes la PRL se comporta diferente en la visita basal pero no a lo largo del tiempo; y el segundo asumiendo que la PRL se comporta de manera diferente tanto en la visita basal como a lo largo del tiempo.

Por otro lado, se comprobó si los niveles de gravedad de la HPRL se asociaban al sexo, mediante la prueba chi cuadrado. El porcentaje de disminución de la PRL, en hombres y mujeres, en las cuatro semanas del estudio se comparó mediante la t de Student o el test no paramétrico de Wilcoxon. Los mismos métodos se utilizaron para valorar la evolución del SAPS y SANS durante las 4 semanas.

Finalmente, se analizaron los parámetros que influían sobre la concentración de PRL basal mediante un modelo lineal general. El logaritmo de la concentración de PRL era la variable dependiente, el sexo, edad, tipo de tratamiento con RIS o PAL, los meses de tratamiento previo con RIS/PAL y la dosis diaria equivalente de RIS eran las variables independientes. Se incluyeron en el modelo final las variables que resultaron influir de modo significativo. El nivel de significación se fijó en $p < 0.05$. Se utilizaron los programas Statgraphics Plus, SPSS versión 23 y R.

RESULTADOS

1.DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA: DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS

La muestra la comprendían un total de 74 pacientes, 20 eran mujeres y 54 hombres. En la tabla 12 se recogen los datos socio-demográficos en el día inicial del estudio en el grupo total, y en mujeres y hombres de forma separada. Existía una tendencia no significativa a ser mayor la edad de las mujeres que la de los hombres ($t=1,748$, $p=0,085$). El 83,78% de los pacientes eran solteros. A nivel educacional, la mitad tenían estudios primarios, siendo los menos los que no tenían estudios (un 12,16%). Sólo un 18,92% de los pacientes tenían estudios superiores. Más de la mitad (55,41%) eran pensionistas, no existiendo diferencias entre hombres y mujeres ($X^2=0,04$; $p=0,83$). El 100% de los pacientes presentaban deterioro a nivel socio-laboral.

Tabla 12.

Características socio-demográficas

		Mujeres N=20	Hombres N=54	Total N=74
Edad (años)		48,25±8,98	43,07±12,05	44,47±11,47
Estado civil	Soltero/a	12 (60,00%)	50 (92,59%)	62 (83,78%)
	Pareja (casado/a o convivencia)	1 (5,00%)	0	1 (1,35%)
	Separado/a o divorciado/a	6 (30,00%)	3(5,56%)	9 (12,16%)
	Viudo/a	1 (5,00%)	1 (1,85%)	2 (2,70%)
Estudios finalizados	Sin estudios	3 (15,00%)	6 (11,11%)	9 (12,16%)
	Estudios primarios (EGB/Primaria/ESO)	9 (45,00%)	28 (51,85%)	37 (50,00%)
	Estudios secundarios (BUP/Bachiller/FP Grado Medio)	3 (15,00%)	11 (20,37%)	14 (18,92%)
	Estudios superiores (Universitarios/FP Grado Superior)	5 (25,00%)	9 (16,67%)	14 (18,92%)

		Mujeres	Hombres	Total
		N=20	N=54	N=74
Situación laboral	Inactivo/a-Parado/a	10 (50,00%)	23 (42,60%)	33 (44,59%)
	Activo/a	0	0	0
	Pensionista (Jubilación/Minusvalía)	10 (50,00%)	31 (57,40%)	41 (55,41%)
Ajuste pre-mórbido	Bueno	7 (35,00%)	18 (33,33%)	25 (33,78%)
	Regular	1 (5,00 %)	16 (29,63%)	17 (22,97%)
	Malo	12 (60,00%)	20 (37,04%)	32 (43,24%)
Deterioro Socio-laboral (si)		20 (100%)	54 (100%)	74 (100%)

La edad se presenta como media \pm desviación estándar. El resto de variables se presentan como frecuencias (N) y porcentajes (%).

En la tabla 13 se presentan los datos clínicos en el día de inicio del estudio. Las variables cualitativas se presentan como frecuencia (N) y porcentaje (%), y las cuantitativas como media (M) y desviación estándar (DS). El día inicial se perdió accidentalmente una muestra de sangre de un hombre.

Los 74 pacientes habían sido diagnosticados de E. La mayoría de ellos padecían el subtipo paranoide (79,72%). El resto de subtipos lo comprendían un 10,81% desorganizada; un 6,75% residual, catatónica el 1,35% e indiferenciada el 1,35%. El 16,21 % de la muestra (12 pacientes; 3 mujeres y 9 hombres) tenían antecedentes familiares de primer grado diagnosticados de trastorno mental grave.

Se trata de una muestra de pacientes con una media de 19,17 años de duración de la enfermedad; aunque con una desviación estándar relativamente amplia de 12,63 años. A nivel farmacológico llevaban una media de 22,62 meses en tratamiento con RIS y/o PAL; también con una desviación estándar muy amplia lo que señala cierta heterogeneidad al respecto. No obstante, a nivel global, podríamos hablar de pacientes que llevaban años padeciendo la enfermedad de E y relativamente largo tiempo en tratamiento AP con RIS y/o PAL. Respecto al tipo de fármaco AP que tomaban al entrar en el estudio hay que señalar que más de la mitad de la muestra (62,16%) recibían RIS, frente al 37,84% que recibían PAL; existiendo una mayor proporción entre las mujeres que recibían RIS frente a PAL (el 75% de las mujeres

estaban en tratamiento con RIS), que entre los hombres (el 57,41% de los hombres estaban en tratamiento con RIS). En cuanto a la vía de administración del fármaco en el 43,24% de los pacientes era oral, en el 32,43% depot y en el 24,32% oral y depot combinadas. No existían diferencias significativas en ninguno de los parámetros entre hombres y mujeres.

Tabla 13.

Datos clínicos en el día de inicio del estudio en los pacientes divididos según el sexo

		MUJERES (N=20)		HOMBRES (N=54)		TOTAL (N=74)	
		M (DS)		M (DS)		M (DS)	
Edad inicio enfermedad (años)		27,05 (10,53)		24,65 (8,30)		25,30 (8,95)	
Años de enfermedad		21,20 (12,38)		18,43 (12,75)		19,17 (12,63)	
Meses en tratamiento con RIS/PAL		23,56 (32,43)		22,27 (37,42)		22,62 (35,92)	
Dosis RIS (mg/día)		6,6 (5,25)		7,51 (3,63)		7,20 (4,20)	
Dosis PAL (mg/día)		6,1 (3,50)		7,18 (3,17)		6,97 (3,21)	
Dosis total equivalente a RIS (mg/día)		6,5 (4,66)		6,58 (3,34)		6,55 (3,71)	
		N	%	N	%	N	%
Tipo de tratamiento *	RIS	15	75,00	31	57,41	46	62,16
	PAL	5	25,00	23	42,59	28	37,84
Administración oral	total	8	40,0	24	44,44	32	43,24
	RIS	7		16		23	
	PAL	1		8		9	
Administración depot	total	6	30,0	18	33,33	24	32,43
	RIS	4		7		11	
	PAL	2		11		13	
Administración oral y depot	total	6	30,0	12	22,22	18	24,32
	RIS	4		8		12	
	PAL	2		4		6	

*RIS: risperidona. PAL: paliperidona. * Cuatro pacientes recibían tratamiento con ambos AP, RIS y PAL. Se han adjudicado al grupo que corresponde a mayor dosis (2 al grupo de RIS y 2 al grupo de PAL).*

2. VARIACIÓN DE LOS NIVELES DE PRL A LOS LARGO DE LAS 4 SEMANAS DEL ESTUDIO. FACTORES QUE INFLUYEN

En la primera semana a dos pacientes, una mujer y un hombre, se les retiró el tratamiento con ARI por aparición de efectos adversos: acatisia en el caso de la mujer y fatiga y palpitaciones en el caso del hombre. El resto de pérdidas se deben a que los pacientes abandonan el tratamiento o no acuden a las entrevistas. Sesenta y tres pacientes, 17 mujeres y 46 hombres, tienen las muestras de PRL en los tres momentos (día inicial, al cabo de una semana y al cabo de un mes).

La figura 22 muestra los valores medios de las concentraciones de PRL a lo largo del estudio en hombres y mujeres mostrando la evolución de los niveles de PRL a lo largo de los 28 días del estudio. Los valores medios y DS se muestran en la tabla 14.

Figura 22.

Disminución de los niveles de PRL durante los 28 días del estudio en mujeres y hombres

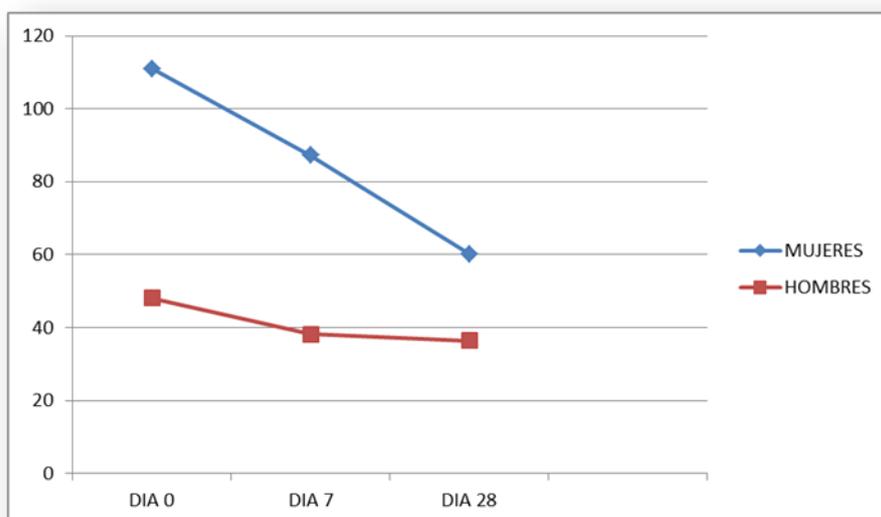


Tabla 14.

Niveles de PRL a lo largo del estudio, clasificando a los participantes según el sexo.

GRUPO TOTAL	PRL BASAL	PRL SEMANA 1	PRL SEMANA 4
MUJERES	110,9 (54,0) N=20	87,2 (51,4) N=18	60,2 (33,5) N=18
HOMBRES	48,1 (28,8) † N=53	38,2 (27,4) N=49	36,4 (27,9) N=48
TODOS	65,3 (46,5) N=73	51,3 (41,3) N=67	42,9 (31,2) N=66

**TIENEN LAS 3
MUESTRAS**

MUJERES	110,8 (58,5) N=17	84,1 (51,3)	60,8 (34,4)
HOMBRES	46,6 (29,9) N=46	37,0 (27,8)	35,3 (28,0)
TODOS	63,9 (48,5) N=63	49,8 (41,0)	42,2 (31,7)

Concentración de PRL en ng/ml presentada como media y (DS). PRL: prolactina. Semana 1 y semana 4: tras 1 y 4 semanas de tratamiento adyuvante con ARI. N: número de individuos. † Una muestra de sangre se perdió accidentalmente.

El modelo que mejor se ajustaba al comportamiento de la PRL era el que consideraba que tanto los valores basales de PRL como los cambios que se producen en el tiempo son diferentes entre unos pacientes y otros. A la hora de estudiar los factores que pudieran estar influyendo en la variación temporal de los niveles de PRL, las variables que presentaron coeficientes estadísticamente significativos fueron el tiempo, el sexo, la interacción tiempo-sexo y la edad. La interpretación del modelo, manteniendo el resto de variables constantes, indica que: por cada aumento del tiempo en una unidad se espera que la PRL disminuya en 24,80 unidades; en el caso del sexo, los hombres tienen de media un valor de PRL 68,77 unidades menor que las mujeres; por cada año que aumenta la edad se espera un decrecimiento en la variable PRL de 0.92 unidades. Esto es, la PRL disminuye significativamente en el tiempo, siendo este decrecimiento menos pronunciado en hombres que en mujeres; y los niveles de PRL son menores en los de mayor edad. Finalmente, la interacción tiempo-sexo presentó un coeficiente positivo de 18,99, lo que se traduce manteniendo el resto de variables constantes, que los hombres presentaron un decrecimiento menos pronunciado en los valores de PRL que las mujeres tal como se observa en la figura 22. El porcentaje de variabilidad explicada por el modelo es del 85,1%. Los datos del análisis estadístico se muestran en la tabla 15.

La dosis equivalente diaria de RIS, el tipo de tratamiento (RIS o PAL), y el tiempo de tratamiento previo con RIS y/o PAL, no influyeron de forma significativa en la concentración de PRL a lo largo de las 4 semanas.

Tabla 15.

Modelo lineal mixto; la variable dependiente era la concentración de PRL, las variables independientes eran la edad, el sexo, el tiempo y su interacción. Además, se incluyeron en el modelo los meses de tratamiento con RIS/PAL y la dosis diaria equivalente de RIS recibida

Variable	Estimación	Error estandar	t	p
Intercept	148,72	16,40	9,07	
Tiempo	-24,81	3,81	-6,52	<0,0001
Edad	-0,91	0,28	-3,25	0,0016
Sexo	-68,77	9,27	-7,42	<0,0001
Tiempo x sexo	18,99	4,48	4,24	<0,0001
Meses con RIS/PAL	-0,097	0,08	-1,14	0,2597
Dosis equivalente a RIS (mg/día)	1,33	0,83	1,61	0,1117

PRL: prolactina. RIS: risperidona. PAL: paliperidona. Edad en años. Tiempo: basal y tras 1 y 4 semanas de tratamiento adyuvante con aripiprazol.

La disminución porcentual de PRL en los 28 días de tratamiento, respecto al valor basal, expresada como media±DS, fue de 27,6±62,5% en mujeres (n=18), de 22,2±31,5% (n=47) en hombres y en el grupo total fue de 23,7±41,9% (n=65). No siendo estas diferencias significativas comparando hombres y mujeres (t=0,465; p=0,643). Por otro lado, la disminución porcentual de PRL en la cuarta semana de tratamiento con ARI respecto al valor basal, expresada como mediana, fue de 56,8% en mujeres y de 23,7% en hombres. El test de Wilcoxon indica que esta variación era significativamente mayor en mujeres que en hombres (W=274,0; p=0,029).

3. NIVELES BASALES DE PRL. FACTORES QUE INFLUYEN

Los niveles basales de PRL fueron de $110,9 \pm 54,0$ ng/ml en mujeres ($n=20$) y de $48,1 \pm 28,8$ en hombres ($n=53$); en el grupo total fue de $65,3 \pm 46,5$ ng/ml (media \pm DS). El 93,15% de los pacientes presentaban HPRL al entrar al estudio, en consecuencia, sólo 5 pacientes (6,85%) no tenían HPRL; de los cuales 1 era una mujer (5,00%) y 4 (7,55%) eran hombres.

En la tabla 16 se presentan los datos estadísticos en relación a los factores/variables que influyeron en los niveles de PRL al inicio del estudio. Así, observamos que el sexo, la edad y los meses de tratamiento previo con RIS/PAL afectaban de forma significativa a los niveles basales de PRL, teniendo en cuenta la posible influencia de la dosis recibida de RIS/PAL.

Los niveles de PRL eran mayores en mujeres que en hombres, en los más jóvenes y en los que llevaban menos tiempo en tratamiento previo con RIS/PAL. La relación entre las medias geométricas de la PRL en mujeres y hombres, utilizando la corrección de Bonferroni, era de 2,48 [95% IC: 1,91-2,99]. No se observó ninguna interacción significativa en el modelo, ni una influencia significativa de la dosis recibida de RIS/PAL ni del tipo de tratamiento con RIS o PAL.

Tabla 16.

Resultados del análisis estadístico de los niveles basales de prolactina mediante un modelo lineal general.

	Estimación	Error estándar	df	F	p
Modelo	4,925	0,260	(4,68)	14,71	<0,001
sexo	0,454	0,065	1	48,22	<0,001
edad	-0,017	0,005	1	10,72	0,002
tiempo RIS/PAL	-0,004	0,002	1	5,04	0,028
dosis RIS/PAL	0,012	0,016	1	0,58	0,448

R^2 corregido=43,23%. *Edad: años; RIS/PAL: risperidona/paliperidona; tiempo RIS/PAL: meses de tratamiento previo con RIS o PAL; dosis RIS: dosis diaria equivalente a RIS en mg.*

4. CORRECCIÓN DE HIPERPROLACTINEMIAS

En la tabla 17 se muestran la frecuencia y porcentajes de HPRL a lo largo del estudio en el grupo de mujeres, de hombres y en la muestra total.

Tabla 17.

Frecuencias y porcentajes de estados hiperprolactinémicos y no hiperprolactinémicos.

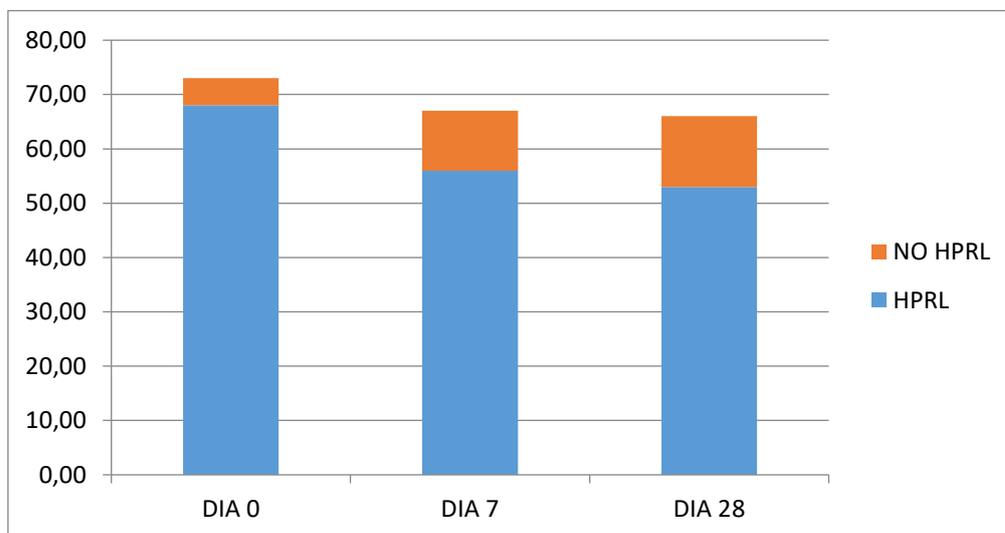
HPRL	MUJERES	HOMBRES	TOTAL
DIA 0	19 (95,00%)	49 (92,45%)	68 (93,15%)
DIA 7	17 (94,44%)	39 (79,59%)	56 (83,58%)
DIA 28	16 (88,89%)	37 (77,08%)	53 (80,30%)
NO HPRL			
DIA 0	1 (5,00%)	4 (7,55%)	5 (6,85%)
DIA 7	1 (5,55%)	10 (20,41%)	11 (16,42%)
DIA 28	2 (11,11%)	11 (22,92%)	13 (19,70%)

Día 0: al inicio del estudio antes de añadir aripiprazol al tratamiento con risperidona o paliperidona, Día 7 y Día 28: tras 7 y 28 días de tratamiento adyuvante con aripiprazol.

A lo largo de los 28 días del estudio disminuyó el número de personas con HPRL de un 93,15% a un 80,30%, tal y como se observa en la figura 23.

Figura 23.

Frecuencia de HPRL a lo largo del estudio de la muestra total



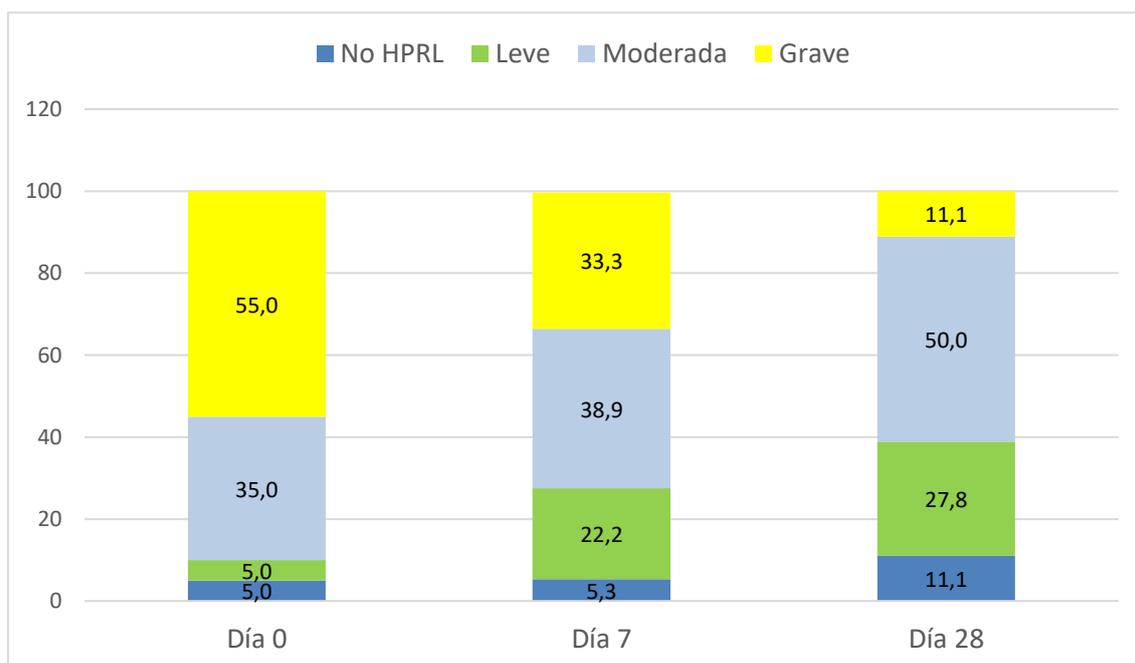
Si analizamos a nivel individual, un total de 9 personas (2 mujeres y 7 hombres) pasaron de presentar HPRL al entrar en el estudio a presentar niveles de PRL en rango normal después de 28 días de tratamiento adyuvante con 5mg/día de ARI. Una mujer pasó de no tener HPRL el día inicial, a presentar HPRL al cabo de 28 días de tratamiento adyuvante con ARI, aunque en este caso la concentración de PRL pasó de 15,5ng/ml el día inicial a 26,4ng/ml, valor que se sitúa cercano al límite de normalidad (25ng/ml).

5.GRAVEDAD DE LA HPRL

En las figuras 24 y 25 se muestra el porcentaje de mujeres y hombres en cada nivel de gravedad de HPRL en el día inicial y tras 1 y 4 semanas de tratamiento adyuvante con ARI. Aunque no llegaron a normalizarse los valores de PRL en todos los pacientes, la gravedad de la HPRL disminuyó de forma considerable. Comparando el nivel de gravedad entre hombres y mujeres, se observó un mayor porcentaje de mujeres en el nivel más grave el día inicial ($\chi^2=28,98$; $p<0,001$) y un menor porcentaje en los niveles de menor gravedad al cabo de 4 semanas de tratamiento adyuvante con ARI ($\chi^2=14,34$, $p<0,001$). Los datos de la comparación estadística se muestran en la tabla 18.

Figura 24.

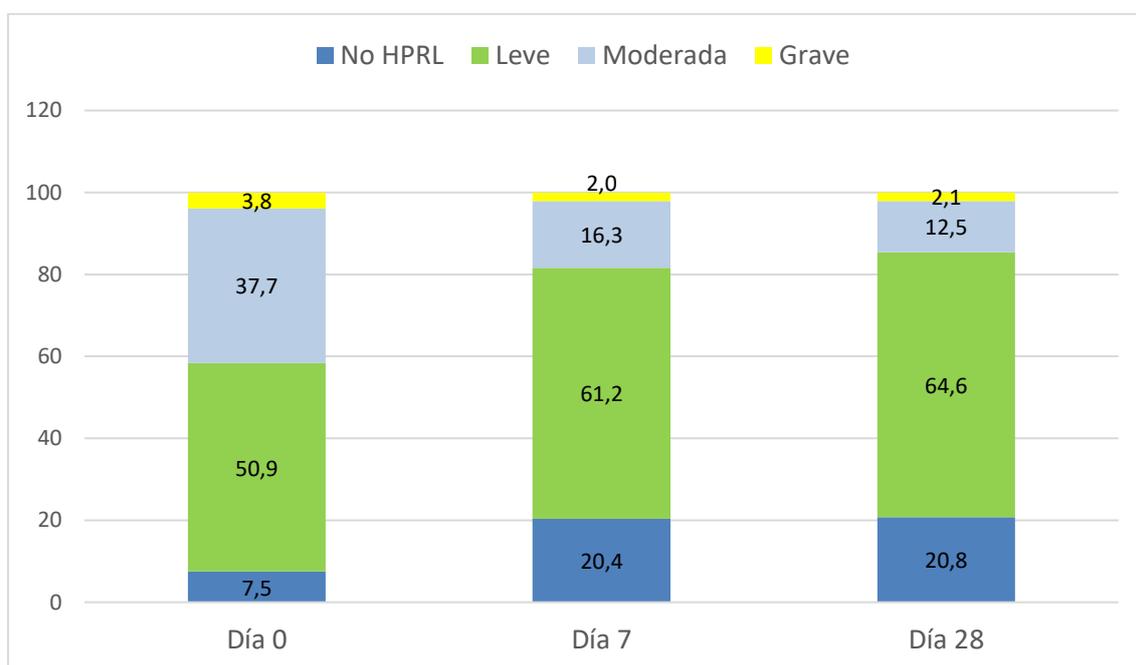
Porcentaje de mujeres clasificadas según la gravedad de la HPRL en los tres días del estudio.



HPRL: hiperprolactinemia. Gravedad de la HPRL: No HPRL $\leq 25\text{ng/ml}$ (azul oscuro). Leve: entre 25,1 y 49,9ng/ml (verde). Moderada (azul claro): 50-99,9ng/ml. Grave (amarillo): $>100\text{ng/ml}$. Día 0: antes de añadir ARI al tratamiento con RIS o PAL. Día 7 y Día 28: tras 7 y 28 días de tratamiento adyuvante con ARI

Figura 25.

Porcentaje de hombres clasificados según la gravedad de la HPRL en los tres días del estudio.



HPRL: hiperprolactinemia. Gravedad de la HPRL: No HPRL $\leq 20\text{ng/ml}$ (azul oscuro). Leve: entre 20,1 y 49,9ng/ml (verde). Moderada (azul claro): 50-99,9ng/ml. Grave (amarillo): $>100\text{ng/ml}$. Día 0: antes de añadir ARI al tratamiento con RIS o PAL. Día 7 y Día 28: tras 7 y 28 días de tratamiento adyuvante con ARI.

Tabla 18.

Porcentaje de pacientes clasificados por sexo y gravedad de la HPRL

Gravedad HPRL		BASAL (D0)		4 SEMANAS (D28)	
		Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres
Grave	N	11/20	2/53	2/18	1/48
	%	55,00	3,77	11,11	2,08
Moderada	N	7/20	20/53	9/18	6/48
	%	35,00	37,74	50,00	12,50
	N	2/20	31/53	7/18	41/48

Gravedad HPRL		BASAL (D0)		4 SEMANAS (D28)	
		Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres
Leve y no HPRL	%	10,00	58,49	38,89	85,42

Comparación hombres y mujeres: D0, $\chi^2=28,98$; $p<0,001$. D28, $\chi^2=14,34$; $p<0,001$.

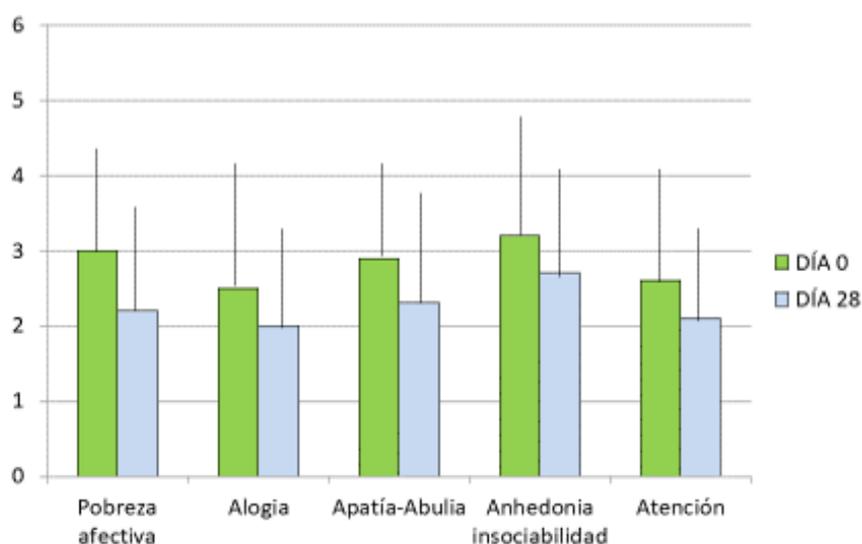
HPRL: hiperprolactinemia. D0 antes de iniciar tratamiento coadyuvante con 5mg/día de aripiprazol. D28: tras 28 días de tratamiento adyuvante con aripiprazol. Grave: prolactinemia >100ng/ml. Moderada: entre 50 and 99.9 ng/ml. No HPR y Leve: <49.99 ng/ml

6.VARIACIÓN DE LA ESCALA SANS

La puntuación total de la escala SANS disminuyó de $14,5\pm5,5$ a $11,2\pm5,5$ (media \pm DS) a lo largo de los 28 días del estudio. Aunque 74 pacientes entraron en el estudio, en la figura 26 se muestran los resultados de 64 pacientes, que son los que tenían valoraciones de la escala SANS los días inicial (D0) y final del estudio (D28).

Figura 26.

Valores medios y barras de DS, de cada ítem de la escala SANS el D0 y D28.



Las columnas corresponden a las puntuaciones medias y las barras a las desviaciones estándar de los ítems de la escala SANS el día inicial (en tratamiento con RIS o PAL); y el día 28 (tras 28 días de tratamiento adyuvante con 5 mg/día de ARI).

Con el objetivo de corregir la gravedad inicial y evitar sesgos se estudió la variación porcentual de la puntuación total de cada ítem de la escala SANS entre el día 0 y el

día 28, respecto al valor del día 0. El porcentaje de variación, tanto de la puntuación global como de cada ítem, resultó estadísticamente significativo; siendo la pobreza afectiva el ítem que más mejoró (tabla 19).

Tabla 19.

Porcentajes de variación de cada ítem de la escala SANS y puntuación total entre el Día 28 del estudio y Día 0.

SANS	Día 0=0 N*	Día 0	Día 28	% variación	Mejoran N	No cambio N	Empeoran N	W	P
Pobreza afectiva	4	3,1±1,3	2,2±1,4	30,7±32,2	39	24	1	5,006	<0,001
Alogia	13	2,5±1,6	2,0±1,4	17,9±29,3	25	38	1	2,732	0,006
Abulia-apatía	5	3,0±1,3	2,3±1,4	22,8±35,3	31	32	1	3,444	<0,001
Anhedonia-Insociabilidad	5	3,3±1,4	2,7±1,4	16,5±24,0	30	33	1	3,243	0,001
Atención	8	2,7±1,4	2,1±1,3	20,3±29,0	27	36	1	2,900	0,004
SANS global	0	14,5±5,5	11,2±5,5	24,1±25,9	49	13	2	5,935	<0,001

Puntuación, como media±SD, de los ítems de la escala SANS y puntuación total de la escala en los días inicial (Día 0= previo a introducción de 5mg/día de ARI) y final del estudio (día 28= tras 28 días tomando tratamiento adyuvante con 5mg/día de ARI). Se muestra también el cambio porcentual respecto al día inicial y el número de pacientes en que la puntuación mejora (disminuye la puntuación más de un 20%), no cambia o empeora (aumenta la puntuación más de un 20%). N=número de individuos. El porcentaje de variación entre el día 0 y día 28 es significativo para todos los ítems. W: estadístico de Wilcoxon rangos con signo.

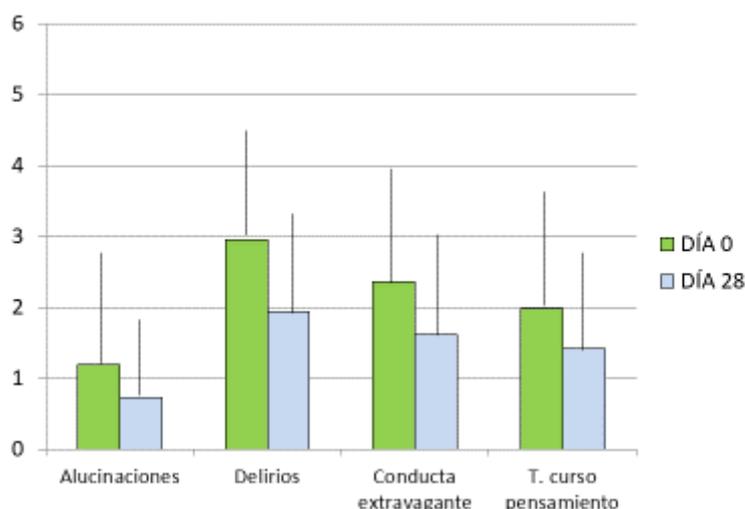
*N=número de pacientes. * número de personas cuyo valor del Día 0 es "0" no se puede calcular la variación porcentual.*

7. VARIACIÓN DE LA ESCALA SAPS

A lo largo de las 4 semanas que duró el estudio la puntuación total de la escala SAPS disminuyó de $8,5 \pm 4,5$ a $5,7 \pm 4,0$ (media \pm DS). La disminución porcentual de la puntuación total de la SAPS, al igual que la SANS, también resultó estadísticamente significativa (Wilcoxon test $p < 0,05$). En la figura 11 se muestran la evolución de las puntuaciones de cada ítem de la escala SAPS mostrando las puntuaciones desde el día inicial (Día 0) hasta después de 28 días de tratamiento adyuvante con ARI (Día 28). Se muestran los resultados de los 64 pacientes de los que se disponían las puntuaciones de la escala ambos días.

Figura 27.

Valores medios y barras de DS, de la puntuación de cada ítem de la escala SAPS el D0 y D28.



DÍA 0: antes de iniciar el tratamiento adyuvante con aripiprazol. DÍA 28: después de 4 semanas de tratamiento adyuvante con 5mg/día de aripiprazol

En la tabla 20 se muestra la puntuación, como media \pm DS, de los ítems de la escala SAPS y puntuación global de la escala en los días inicial y final del estudio. Se muestra también el cambio porcentual respecto al día inicial y el número de pacientes en que la puntuación mejoró (disminución en la puntuación más de un 20%), no cambió o empeoró (aumento en la puntuación $>20\%$). El porcentaje de variación entre

el día 0 y día 28 fue significativo para todos los ítems. W: estadístico de Wilcoxon rangos con signo.

Tabla 20.

Porcentajes de variación de cada ítem de la escala SAPS y puntuación global respecto al valor basal

SAPS	Día 0=0 N*	Día 0	Día 28	% variación	Mejoran N	No cambio N	Empeoran N	W	P
Alucinaciones	30	1,2±1,5	0,7±1,1	36,7±43,0	17	47	0	2,505	0,012
Delirios	5	2,9±1,5	1,9±1,4	32,6±39,3	37	24	3	4,459	<0,001
Conducta extravagante	11	2,4±1,6	1,6±1,4	29,0±43,0	27	34	3	3,004	0,003
Trastorno curso pensamiento	20	2,0±1,7	1,4±1,3	21,5±35,7	22	42	2	2,622	0,009
SAPS global	2	8,5±4,5	5,7±4,0	33,4±36,3	46	15	3	5,561	<0,001

Puntuación, como media±SD, de los ítems de la escala SAPS y puntuación total de la escala en los días inicial (Día 0= previo a introducción de 5mg/día de ARI) y final del estudio (día 28= tras 28 días tomando tratamiento adyuvante con 5mg/día de ARI). Se muestra también el cambio porcentual respecto al día inicial y el número de pacientes en que la puntuación mejora (disminuye la puntuación más de un 20%), no cambia o empeora (aumenta la puntuación más de un 20%). N=número de individuos. El porcentaje de variación entre el día 0 y día 28 es significativo para todos los ítems, Wilcoxon test de rangos con signo $p<0,05$.

*N=número de pacientes. * número de personas cuyo valor del Día 0 es "0" no se puede calcular la variación porcentual.*

DISCUSIÓN

1. Variación de los niveles de PRL a lo largo de 28 días de tratamiento adyuvante con 5mg/día de ARI. Factores que influyen.

Los datos de este estudio indican que existe una disminución de los niveles de PRL durante el tratamiento adyuvante con ARI y que esta variación es diferente en hombres y mujeres. En los hombres se da una disminución en los niveles de PRL al cabo de 1 semana de tratamiento con ARI y estos valores de PRL son similares a los de la semana 4. Por el contrario, en las mujeres la disminución es continuada a lo largo de las 4 semanas. La diferencia en el comportamiento según el sexo puede deberse a la mayor sensibilidad descrita de las mujeres al efecto del AP sobre la hipófisis (255).

La disminución de los niveles de PRL al añadir ARI al tratamiento AP se ha encontrado en numerosos estudios y se ha recogido en varios metaanálisis (100,218,220); se ha realizado una revisión de la bibliografía que se presenta en la tabla 8 (capítulo 8 de la Introducción; pág. 69). En estos estudios, los niveles de disminución de PRL, el porcentaje de normalización de la HPRL, la dosis de RIS y ARI y las semanas de tratamiento previo con RIS y de tratamiento adyuvante con ARI, se presentan en infinidad de combinaciones; los estudios con PAL son escasos. No ha sido posible comparar las diferencias que hemos hallado entre hombres y mujeres con otros estudios porque la proporción de hombres y mujeres de cada estudio son diferentes, los niveles entre ambos difieren y no se presentan de forma separada, salvo contadas excepciones.

Son pocos los estudios que hacen referencia al sexo y, entre ellos, dos se refieren a la variación porcentual de PRL respecto a la basal que se discutirá más adelante (50,81). Únicamente hemos encontrado un artículo que pudiera coincidir, parcialmente, con nuestro resultado (79) aunque el plazo estudiado es de 8 semanas en lugar de 4. En este ensayo clínico controlado con placebo, encuentran una relación entre la PRL basal y la disminución de PRL, y un mayor nivel inicial y final de PRL en mujeres. Lo que les hace sospechar de una influencia del factor sexo en el comportamiento de la PRL al añadir ARI al tratamiento con RIS, aunque el tamaño de su muestra no les permite analizar hombres y mujeres de forma separada.

Una explicación para la diferencia encontrada entre mujeres y hombres, sería que la dosis de ARI que hemos utilizado, sea insuficiente en los individuos con niveles de

PRL más altos. Respecto a los estudios que han utilizado dosis fija de 5mg de ARI, estudiando sólo mujeres tratadas con RIS o PAL se ha encontrado una disminución gradual de PRL en cuatro semanas, similar a lo observado en nuestro grupo de mujeres (figura 22 y tabla 14; Resultados), aunque no observan una normalización de la HPRL (54); en otro caso se detecta un 15% de normalización al cabo de un mes en una muestra de 8 mujeres y 5 hombres, similar a lo hallado en nuestra muestra (216). Por otra parte, en un estudio controlado con placebo y utilizando tres dosis de ARI de 5, 10 y 20 mg, en 3 muestras con un 50% de mujeres, se encuentra una disminución de PRL desde la 2ª semana sin diferencia entre ésta y la 4ª semana. Este dato es similar al de nuestra muestra en el caso de que no hubiéramos incluido la interacción entre tiempo y sexo en el modelo. Sin embargo, al cabo de 8 semanas la concentración de PRL era mayor en los que habían recibido 5mg de ARI que en los que recibían 10 o 20 mg; y la normalización de la HPRL era menor 20, 52 y 67% respectivamente (81), lo que sería coherente con un efecto de la dosis de ARI en la corrección de la HPRL.

Los estudios que utilizan dosis fijas de 10mg de ARI son más numerosos. En un grupo de hombres se ha encontrado una normalización del 32% al cabo de 4 semanas (210), mientras que en otro grupo mayoritario de hombres (11 de 12) se consigue una normalización del 100% al cabo de 16 semanas, los niveles en la semana 4 no son diferentes de la semana 16 (215); en otro estudio con presencia mayoritaria de hombres (9 de 15) se normaliza un 47% al cabo de 8 semanas (79). Si comparamos estos valores con los señalados para dosis de ARI de 5 mg parece que la normalización es mayor a dosis de 10mg, curiosamente la muestra mayoritaria en los estudios con 5 mg son mujeres, mientras que en los de 10mg son hombres, lo que dificulta la interpretación. Por otro lado, se ha encontrado una relación entre la dosis de ARI y su concentración en plasma (256) y entre la concentración en suero y la ocupación de RD2 en cerebro (257); asimismo, en la hipófisis la ocupación es dependiente de la dosis de ARI. En un metaanálisis reciente (218) se señala que, en general, se da una mayor corrección de la PRL a dosis mayores de ARI, aunque el amplio rango de variación hace que no pueda concluirse si esta diferencia es significativa. Todo lo anterior sería compatible con un efecto de la dosis de ARI en la disminución de la PRL sérica; aunque probablemente es un proceso complejo en el que intervienen múltiples factores y es factible que uno de los factores sea el sexo.

Es interesante recalcar la rápida respuesta, con disminuciones significativas en los niveles de PRL desde el séptimo día, tanto en hombres como en mujeres. Otros estudios (6,8,14–16), encuentran, asimismo, disminuciones significativas al cabo de 2

semanas de tratamiento. A partir del séptimo día observamos un efecto techo en la disminución de los niveles de PRL en los hombres; mientras que en las mujeres continúa descendiendo de manera continuada y significativa a lo largo del mes de estudio; este resultado es similar al observado por Ying et al. 2016 (54) en un grupo de 66 mujeres. Sin embargo, cuando los datos se analizan de forma conjunta en hombres y mujeres, los resultados son contrapuestos. Por ejemplo, en una muestra homogénea de 58 hombres y 59 mujeres se observó un efecto techo al cabo de dos semanas independientemente de la dosis de ARI utilizada, que son 5, 10 o 20mg/día (81), sin embargo, otros autores encuentran disminuciones continuadas de PRL durante 8 semanas en 25 hombres y 32 mujeres (53) o durante 16 semanas en un grupo mayoritario de hombres (215). Diferentes autores proponen distintas dosis de ARI hasta llegar a este efecto techo, desde 6mg/día (213), a 10mg/día (81). Se ha propuesto que este efecto se puede relacionar con la ocupación máxima de receptores a nivel hipofisario por parte del ARI; esta ocupación parece darse con concentraciones plasmáticas de ARI de 150-200 ng/ml que se alcanzan con dosis de 6 a 9 mg/diarios (213). Se ha descrito que se produce una ocupación central del 70% con dosis diarias de 2mg (101,258). En definitiva, es probable que, además de la dosis de ARI, el efecto techo esté relacionado con la dosis inicial de AP o con los niveles de PRL basales.

Respecto a la variación porcentual de PRL en el mes del estudio, la mayoría de artículos analizan la muestra de forma conjunta, sin separar por sexos, a pesar de las notables diferencias halladas entre ellos (259). Entre los que sí lo estudian separadamente, no se han detectado diferencias en la disminución porcentual, analizada mediante la t de Student en 4 semanas en pacientes tratados con haloperidol tras añadir 15mg diarios de ARI (52). En otro caso, tampoco encuentran diferencias entre sexos en la disminución porcentual al cabo de 8 semanas (81); en tres grupos de individuos con un 50% de mujeres, añadiendo ARI a distintas dosis (5, 10 o 20mg) al tratamiento con RIS. El análisis estadístico parece hecho con ANOVA y sus niveles de PRL basales son superiores a los de nuestra muestra. En nuestro caso, únicamente se aprecia la diferencia entre hombres y mujeres realizando la comparación con un método no paramétrico, utilizado porque los valores son asimétricos sobre todo en mujeres. Este hecho podría explicar la discrepancia con otros artículos.

2. Factores que influyen en los niveles de PRL iniciales. Sexo, edad y meses en tratamiento.

El hallazgo de un mayor nivel de PRL sérica en mujeres que en hombres en tratamiento con AP coincide con numerosos artículos. En general, se ha propuesto que las mujeres presentan 2,6 veces mayor riesgo de desarrollar HPRL que los hombres con dosis similares de AP, especialmente cuando están en edad fértil; este riesgo es de 2,3 veces en edad postmenopáusica (28). La diferencia entre mujeres y hombres se ha encontrado tras periodos largos de tratamiento en pacientes tratados con RIS y PAL a dosis estable (36,84,260), en individuos con tratamiento con RIS y PAL inyectable (4) y se ha recogido en varias revisiones (15,63). Por el contrario, en pacientes tratados con PAL formulación depot, Alphas et al. (261) han detectado una frecuencia muy baja de HPRL tanto en mujeres (6%) como en hombres (2%); este hecho podría explicarse por la presencia en este estudio de otros tratamientos con psicofármacos, que no estaban permitidos en nuestro caso ni en otros. Cuando se han valorado los incrementos en PRL al iniciar el tratamiento con RIS o PAL también se han hallado mayores aumentos de PRL y presencia de HPRL en mujeres que en hombres (15,262). Se ha propuesto que la presencia de estrógenos, reguladores fisiológicos de la síntesis de PRL, puede ser una de las causas de esta diferencia entre sexos. En ratas, el incremento en el número de células lactotrofas que se produce administrando estrógenos es mayor que el que se produce con AP (263). Y en controles sanos administrando haloperidol o reserpina se produce una variación de PRL mayor en mujeres que en hombres; y entre las mujeres el incremento es mayor en las que están en tratamiento anticonceptivo, por lo que los autores sugieren que los estrógenos sensibilizan a las mujeres para el efecto de los AP sobre la PRL (264).

En nuestra muestra, los niveles de PRL son mayores en los más jóvenes independientemente del sexo; aunque la HPRL se da en todas las edades. Comparando las rectas de regresión entre concentración de PRL y edad, no hay diferencias significativas entre hombres y mujeres, lo que coincide con Kinon et al. en pacientes tratados con RIS a largo plazo (36). Sin embargo, otros autores (61,265) encuentran esta relación únicamente en mujeres. Los pacientes en el primer caso (61) reciben distintos tratamientos AP típicos o atípicos y en el segundo caso (265) reciben tratamiento con AP típicos. Es posible que la discrepancia con nuestro resultado se deba a la diferente capacidad de cada AP para elevar la PRL, ya que RIS tiene un efecto mayor que otros tratamientos. Se ha propuesto que los factores más influyentes a la hora de desarrollar HPRL secundaria al tratamiento AP, son el tipo y dosis de AP y el sexo (63).

La duración del tratamiento previo con RIS o PAL también influye de forma significativa en los niveles de PRL, aunque, al igual de lo que sucede con la edad, la HPRL existe con cualquier duración de tratamiento previo. Una gran mayoría de trabajos han estudiado periodos más cortos de tratamiento previo y con una duración similar en todos los pacientes. En nuestro caso al ser un estudio naturalístico, los periodos de pre-tratamiento son variables y el rango alto. Nuestros datos coinciden con los que muestran que existe un incremento inicial de PRL en las 10 primeras semanas de tratamiento con RIS que disminuye paulatinamente durante el primer año (262); y con los que indican que los niveles de PRL disminuyen a lo largo de cinco años de tratamiento, aunque sigan siendo elevados (84).

No encontramos asociación del nivel de PRL con el tipo de tratamiento RIS o PAL, lo que coincide con estudios que comparan el efecto de ambos tratamientos sobre el incremento de PRL (266,267) pero no con otros (268,269) aunque en éstos últimos es el cambio de RIS a PAL en muestras muy pequeñas el que se asocia con una disminución de PRL.

En contra de lo que habíamos esperado, no hallamos una relación entre los valores de PRL y la dosis de RIS o PAL administrada. En estudios previos se ha valorado la relación de PRL con la dosis de AP o con la concentración plasmática de RIS o su metabolito activo 9-OH-RIS (PAL) con resultados variados y, a menudo, controvertidos. Cuando se ha calculado la dosis equivalente a clorpromazina, o no se observaba una asociación con la dosis en tratamiento a largo plazo (84), o se detectaba una relación dosis-PRL en un grupo de pacientes que recibían distintos AP, pero que no se producía para cada tratamiento individual en monoterapia (61); en otro caso, se daba únicamente en el grupo de mujeres en tratamiento con RIS (265). Otro estudio (56) con datos recopilados de tres trabajos con dosis fijas de RIS, describe elevaciones en PRL relacionadas con la dosis; son pacientes a los que se cambia el tratamiento y la duración máxima del tratamiento es 8 semanas. Con un protocolo similar se ha hallado incremento de los niveles de PRL con PAL relacionados con la dosis, en tres semanas de seguimiento (270). También se ha descrito una aparente relación con la dosis de RIS, al detectar valores mayores de PRL con dosis mayores entre las semanas 8 y 14 tras cambio de tratamiento a RIS (271). Sin embargo, en esta muestra no encuentran relación con la concentración plasmática de RIS, ni tampoco en otro artículo con un protocolo similar (86). Esta falta de correlación con los niveles plasmáticos de RIS se reproduce en pacientes en tratamiento durante años (84), aunque sí se detecta una relación con su metabolito activo 9-OH-RIS. Los datos poco concluyentes pueden deberse al efecto de los tratamientos previos, a la

diferencia en la duración del tiempo en que se mide la PRL tras instaurar el tratamiento con RIS o PAL, a un posible comportamiento diferente en hombres y mujeres, al sistema de cálculo de la dosis equivalente o a la influencia del aclaramiento renal sobre las concentraciones plasmáticas de RIS y PAL (85), entre otros. Es probable que los incrementos en PRL tras tratamiento con RIS o PAL se deban a mecanismos complejos en que intervienen numerosos factores, que, en muchos casos no se han considerado. Esta complejidad puede explicar la presencia de HPRL en pacientes con dosis mínimas de RIS (1mg/día) (36,262).

3. Gravedad asociada a la HPRL y cambios al añadir ARI.

Es poco frecuente la descripción de la gravedad de la HPRL en términos cualitativos. Un estudio transversal con pacientes tratados con diferentes AP describe que entre un 20 y un 40% de pacientes que reciben RIS o PAL se clasificarían como graves (37,272), aunque no distingue entre hombres y mujeres. En nuestro caso la diferencia entre sexos es muy grande, un 3.8% de hombres frente a un 55% de mujeres tienen HPRL iniciales graves.

Cuando se ha analizado la gravedad asociada a la HPRL en un grupo constituido únicamente por mujeres, la disminución de PRL, tras añadir ARI al tratamiento con RIS, era significativa desde la semana 1 y el nivel de normalización era diferente según la gravedad de la HPRL inicial, variando desde un 100% para las menos graves hasta un 14% para las que tienen más de 94ng/ml de PRL basal (240). En nuestro caso el nivel de normalización en 4 semanas es bajo, una mujer y 7 hombres, lo que supone un 6% y un 15% respectivamente. Esta diferencia con los datos de Jiang et al. puede deberse a que el rango de tiempo en pre-tratamiento con RIS o PAL de nuestra muestra es más alto, lo que supone mayor variabilidad en la PRL basal y a que en su caso utilizan 5 ó 10 mg de ARI. Aun no lográndose un alto nivel de normalización, si observamos una mejoría notable en términos de gravedad, tanto en hombres como en mujeres (figuras 24 y 25; Resultados). Desde el punto de vista clínico, no sólo es importante la disminución cuantitativa y la corrección de la HPRL, sino también la variación de la gravedad de la HPRL. Nosotros no hemos valorado con escalas específicas la presencia o cambios en los síntomas asociados a la HPRL, sin embargo, los datos publicados indican que la gravedad de estos síntomas puede asociarse a la gravedad de la HPRL (37,273). El grado de elevación de la PRL es proporcional al grado de hipogonadismo y resto de repercusión clínica, siendo fundamental conocer el grado/gravedad de HPRL a la hora de seguir las

recomendaciones terapéuticas según el Consenso español sobre los riesgos y detección de la HPRL iatrogénica por AP (28,41).

Por otro lado, como hemos comentado en los párrafos anteriores, es posible que la dosis de ARI influya en la disminución de PRL, y tal y como apunta Chen et al. (81) pudiera ser que las HPRL más graves requieran dosis de 10-20mg/día (81). Por ello, quizás la dosis de 5mg que hemos utilizado sea insuficiente para corregir las HPRL iniciales más altas, como contrapartida, es posible que sea menor la aparición de efectos adversos asociados al ARI.

4. Psicopatología. Cambios en la escala SANS y SAPS.

Hemos encontrado que la puntuación de ambas escalas disminuye de forma significativa al cabo de 4 semanas de tratamiento adyuvante con ARI. Los datos relativos a la escala SANS coinciden con un reciente metaanálisis (n=4457) de ensayos clínicos aleatorizados sobre la eficacia y seguridad de añadir ARI a la monoterapia antipsicótica habitual en E, que concluye que añadir ARI a la monoterapia AP mejora síntomas negativos (medido mediante la subescala para síntomas negativos de la Escala de síntomas positivos y negativos de la E, PANSS por sus siglas en inglés *The Positive and Negative Syndrome Scale*; y mediante la Escala breve de evaluación psiquiátrica, BPRS por sus siglas en inglés *Brief Psychiatric Rating Scale*) y la psicopatología general (medido mediante la subescala de psicopatología general de la PANSS, PANSS PG) (274). Este efecto puede ser debido a que el agonismo parcial D2 del ARI equilibre la hipotética hipofunción dopaminérgica a nivel mesocortical, asociada a esta sintomatología. En los últimos tiempos están apareciendo nuevos AP de tercera generación, agonistas parciales, como la cariprazina observándose su eficacia en el tratamiento de síntomas negativos a partir de la 14 semana (275).

La mejoría en la sintomatología negativa no se observa de forma unánime en los estudios similares al nuestro. Mientras que algunos estudios (52,210,211,213), no observan mejorías significativas en sintomatología negativa en un rango de 4-16 semanas al añadir ARI (a dosis entre 2-30mg/día) al tratamiento AP habitual (haloperidol, RIS, quetiapina); otros si lo hacen al añadir ARI (5-30mg/día) durante 8 semanas a pacientes tratados con dosis estable 3-6mg de RIS (209,233).

Una posible explicación respecto a la diferencia de resultados relacionados con la sintomatología negativa puede radicar en que las escalas actuales no parecen reflejar la conceptualización de los síntomas negativos de la E. En los últimos años se han

desarrollado nuevas escalas de evaluación como la *Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms* (CAINS) (276) y la *Brief Negative Symptom Scale* (BNSS) (277) que pretenden afrontar las limitaciones de las herramientas de medición actuales, entre ellas la posibilidad de diferenciar entre síntomas negativos primarios y secundarios; primer paso para tratar y paliar esta sintomatología.

Los resultados hallados en cuanto a la mejoría en sintomatología positiva difieren de los obtenidos en otros estudios donde no se encuentran diferencias en cuanto a esta sintomatología valorada mediante la PANSS o BPRS (53,220,278). Algunos autores (54,211) encuentran mejoría en síntomas positivos, pero sin diferencias significativas con el grupo control por lo que no sería atribuible al ARI, y si probablemente al factor tiempo. En esta línea, la mejoría que obtenemos en los síntomas positivos podría deberse al propio tratamiento con RIS/PAL, sobre todo en los pacientes que llevan menos tiempo en tratamiento previo con AP.

5. Fortalezas y limitaciones:

Dentro de lo que conocemos, este es el único estudio que analiza el efecto corrector del ARI sobre los niveles de PRL en pacientes tratados con RIS o PAL considerando a los hombres y mujeres de forma separada. Los datos encontrados, con un perfil temporal de disminución de la PRL diferente entre ambos sexos, con una mayor gravedad inicial y final en mujeres, y una menor proporción de mujeres en que se normaliza la HPRL, nos hacen pensar que el factor sexo debe ser incluido en todos los estudios de esta índole. De hecho, la revisión sobre las guías clínicas para tratar la HPRL asociada a AP (10) y la revisión y metaanálisis sobre las estrategias para reducir estos niveles de PRL (38), hacen hincapié en la necesidad de estrategias y tratamientos específicos para cada sexo.

Sin embargo, nuestro estudio tiene, así mismo, diversas limitaciones, unas son consecuencia del hecho de ser naturalístico, por ello el tiempo de pre-tratamiento y las dosis de AP son más variables que en los estudios controlados. Como contrapartida, no hemos seleccionado específicamente aquellos pacientes que tienen HPRL, y hemos utilizado una dosis fija de ARI, lo que, potencialmente, haría los resultados más trasladables a la práctica clínica. Uno de los factores favorables precisamente de los estudios naturalísticos es que los pacientes son más “reales” que en los ensayos clínicos aleatorizados, y por tanto, se ha propuesto que sus resultados serían más aplicables en las condiciones que se dan en la práctica clínica (279).

Otra limitación es no haber utilizado escalas específicas para la valoración de los síntomas asociados a la HPRL. Por contra, hemos valorado la gravedad asociada a los diferentes niveles de HPRL, que se ha propuesto relacionada con el tipo de sintomatología adversa (188,250). Ello hace que nuestros datos se puedan también trasladar a la práctica clínica. El nivel de gravedad pudiera suplir, en parte, a la valoración exhaustiva de la sintomatología de la HPRL ya que es frecuente que los pacientes no describan ni se quejen de sus síntomas y que el psiquiatra no lo explore de forma exhaustiva.

En tercer lugar, no hemos considerado la presencia de menopausia en mujeres ni hemos tenido en cuenta el día del ciclo menstrual. Sin embargo, la relación que se detecta entre la PRL basal y la edad, no es diferente entre hombres y mujeres en nuestra muestra; por lo que no parece que esta limitación haya supuesto un sesgo en los resultados.

Hemos utilizado la dosis de ARI recomendada en las guías clínicas (280), aun así, la dosis de ARI puede que influya en la proporción de pacientes en que se normaliza la HPRL, que es menor que en algunos estudios, y es posible que la menor normalización se relacione con los mayores niveles de PRL de las mujeres. Sin embargo, detectamos una reducción de la gravedad de la HPRL considerable; y es posible que bajas dosis de ARI se asocien a menor incidencia de efectos adversos. Los datos relativos a la probabilidad de sufrir más efectos adversos con una mayor dosis de ARI son controvertidos; en un meta-análisis se señala que no hay diferencias entre dosis altas y dosis bajas de ARI y la aparición de efectos adversos (218), mientras que en otro se encuentra una mayor probabilidad de sufrir sedación, insomnio y dolor de cabeza en dosis superiores a 15mg ARI (100).

Por último, señalar que la mayoría de los estudios publicados sobre la eficacia del ARI para corregir la HPRL secundaria al tratamiento con AP se han realizado en países asiáticos; lo cual hay que tener en cuenta a la hora de comparar resultados ya que pudieran existir diferencias étnicas.

CONCLUSIONES

- El comportamiento de la PRL sérica al añadir ARI al tratamiento con RIS o PAL es diferente en hombres y mujeres. En mujeres se da una disminución continuada en 4 semanas, mientras que en hombres la disminución a partir de la primera semana es inapreciable. La edad influye tanto en hombres como en mujeres, mientras que el tiempo de tratamiento previo con RIS o PAL o la dosis equivalente diaria a RIS no influye de forma significativa.
- Los niveles basales de PRL son mayores en mujeres que en hombres, en los más jóvenes y en los que llevaban menos tiempo en tratamiento con RIS/PAL, independientemente del sexo. La dosis recibida de RIS/PAL o el tipo de tratamiento con RIS o PAL no tienen una influencia significativa en los niveles basales de PRL.
- El nivel de gravedad de la HPRL es mayor en mujeres que en hombres, tanto previo al inicio del tratamiento adyuvante con ARI, como tras 4 semanas con este tratamiento.
- Tras añadir ARI al tratamiento con RIS o PAL mejoran, al cabo de 4 semanas, la sintomatología positiva y negativa de la E, valorada por medio de las escalas SAPS y SANS.
- Parece indicado considerar el factor sexo en el estudio del efecto de ARI sobre los niveles de PRL en pacientes tratados con RIS/PAL.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kilian R, Becker T, Krüger K, Schmid S, Frasch K. Health behavior in psychiatric in-patients compared with a German general population sample. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;114(4):242–8.
2. McCreddie RG, Stevens H, Henderson J, Hall D, McCaul R, Filik R, et al. The dental health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;110(4):306–10.
3. McCreddie RG, Scottish Schizophrenia Lifestyle Group. Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia: descriptive study. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2003 Dec;183:534–9.
4. Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Reznek R. Increased visceral fat distribution in drug-naive and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes*. 2002 Jan;26(1):137–41.
5. Ryan MCM, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003 Feb;160(2):284–9.
6. Vancampfort D, Firth J, Correll CU, Solmi M, Siskind D, De Hert M, et al. The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions to improve physical health outcomes in people with schizophrenia: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. 2019 Feb;18(1):53–66.
7. DSM-5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5® | Acceso a material complementario [Internet]. [cited 2021 Mar 19]. Available from: <https://www.medicapanamericana.com/materialesComplementarios/DSM-5/DSM-5.aspx>
8. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017 Apr;4(4):295–301.
9. Montejo ÁL, Arango C, Bernardo M, Carrasco JL, Crespo-Facorro B, Cruz JJ, et al. Consenso español sobre los riesgos y detección de la hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2016 Jul;9(3):158–73.
10. Grigg J, Worsley R, Thew C, Gurvich C, Thomas N, Kulkarni J. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017 Nov;234(22):3279–97.
11. Walsh J, Lees E. Doctors' understanding of antipsychotic associated hyperprolactinaemia. *Prog Neurol Psychiatry*. 2012;16(3):28–32.
12. OECD, European Union. Health at a Glance: Europe 2018: State of Health in the EU Cycle [Internet]. OECD; 2018 [cited 2021 Mar 19]. (Health at a Glance: Europe). Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2018_health_glance_eur-2018-en

13. Kovács G, Almási T, Millier A, Toumi M, Horváth M, Kóczián K, et al. Direct healthcare cost of schizophrenia – European overview. *Eur Psychiatry*. 2018 Feb;48(1):79–92.
14. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen H-U, Jönsson B. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol*. 2012;19(1):155–62.
15. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs*. 2014 May;28(5):421–53.
16. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. 2000;80:109.
17. Riddle O, Bates RW, Dykshorn SW. THE PREPARATION, IDENTIFICATION AND ASSAY OF PROLACTIN—A HORMONE OF THE ANTERIOR PITUITARY. *Am J Physiol-Leg Content* [Internet]. 1933 Jun 30 [cited 2021 Feb 14]; Available from: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajplegacy.1933.105.1.191>
18. Bernichtein S, Touraine P, Goffin V. New concepts in prolactin biology. *J Endocrinol*. 2010 Jul 1;206(1):1–11.
19. Holt RIG. Medical causes and consequences of hyperprolactinaemia. A context for psychiatrists. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2008 Mar;22(2 Suppl):28–37.
20. Ignacak A, Kasztelnik M, Sliwa T, Korbut RA, Rajda K, Guzik TJ. Prolactin--not only lactotrophin. A “new” view of the “old” hormone. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc*. 2012 Oct;63(5):435–43.
21. Ben-Jonathan N, Hugo E. Prolactin (PRL) in adipose tissue: regulation and functions. *Adv Exp Med Biol*. 2015;846:1–35.
22. Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, LaPensee CR. Focus on prolactin as a metabolic hormone. *Trends Endocrinol Metab*. 2006 Apr;17(3):110–6.
23. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs*. 2004;64(20):2291–314.
24. Larsen CM, Grattan DR. Prolactin, neurogenesis, and maternal behaviors. *Brain Behav Immun*. 2012 Feb;26(2):201–9.
25. Horrobin DF. Prolactin as a regulator of fluid and electrolyte metabolism in mammals. *Fed Proc*. 1980 Jun;39(8):2567–70.
26. Vera-Lastra O, Jara LJ, Espinoza LR. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2002;5.
27. Montes de Oca P, Macotella Y, Nava G, López-Barrera F, de la Escalera GM, Clapp C. Prolactin stimulates integrin-mediated adhesion of circulating mononuclear cells to endothelial cells. *Lab Invest*. 2005 May;85(5):633–42.
28. Rubio-Abadal E, Usall J. Hiperprolactinemia y tratamiento antipsicótico. *Manifestaciones clínicas y manejo. Psiquiatr Biológica*. 2013 Jul;20(3):27–34.

29. Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, Kahn LS. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology*. 2003 Jan 1;28:53–67.
30. 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 Feb;96(2):273–88.
31. Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *Cmaj*. 2003;169(6):575–81.
32. Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics-a review. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2010 May 6;25(4):281–97.
33. Halperin Rabinovich I, Cámara Gómez R, García Mouriz M, Ollero García-Agulló D, Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la SEEN. [Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia]. *Endocrinol Nutr Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr*. 2013 Jul;60(6):308–19.
34. Bushe C, Shaw M, Peveler RC. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2008 Mar;22(2 Suppl):46–55.
35. Park Y-M, Lee S-H, Lee B-H, Lee KY, Lee K-S, Kang S-G, et al. Prolactin and macroprolactin levels in psychiatric patients receiving atypical antipsychotics: A preliminary study. *Psychiatry Res*. 2016 30;239:184–9.
36. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology*. 2003 Apr;28 Suppl 2:55–68.
37. Montejo ÁL, Arango C, Bernardo M, Carrasco JL, Crespo-Facorro B, Cruz JJ, et al. Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2016 Sep;9(3):158–73.
38. Labad J, Montalvo I, González-Rodríguez A, García-Rizo C, Crespo-Facorro B, Monreal JA, et al. Pharmacological treatment strategies for lowering prolactin in people with a psychotic disorder and hyperprolactinaemia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2020 Aug;222:88–96.
39. Vías dopaminérgicas cerebrales vía mesocortical vía nigrostriatal, cerebro, texto, gente png | PNGEgg [Internet]. [cited 2021 Feb 8]. Available from: <https://www.pngegg.com/es/png-cxmah>
40. Marken PA, Haykal RF, Fisher JN. Management of psychotropic-induced hyperprolactinemia. *Clin Pharm*. 1992 Oct;11(10):851–6.
41. Inder WJ, Castle D. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011 Oct;45(10):830–7.
42. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2013 Sep 14;382(9896):951–62.

43. Holt RIG, Peveler RC. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: mechanisms, consequences and management. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Feb;74(2):141–7.
44. Chinchilla Moreno A. *Las esquizofrenias sus hechos y valores clínicos y terapéuticos*. Barcelona: Elsevier Masson; 2008.
45. 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.
46. Kapur S, Langlois X, Vinken P, Megens A a. HP, De Coster R, Andrews JS. The differential effects of atypical antipsychotics on prolactin elevation are explained by their differential blood-brain disposition: a pharmacological analysis in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Sep;302(3):1129–34.
47. Arakawa R, Okumura M, Ito H, Takano A, Takahashi H, Takano H, et al. Positron Emission Tomography Measurement of Dopamine D₂ Receptor Occupancy in the Pituitary and Cerebral Cortex: Relation to Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia. *J Clin Psychiatry*. 2010 Feb 23;71(9):1131–7.
48. Meaney AM, O'Keane V. Prolactin and schizophrenia: clinical consequences of hyperprolactinaemia. *Life Sci*. 2002 Jul 19;71(9):979–92.
49. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinology*. 2003 Apr;28 Suppl 2:69–82.
50. Chen C-K, Huang Y-S, Ree S-C, Hsiao C-C. Differential add-on effects of aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone in comparison to benzamide antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Dec 1;34(8):1495–9.
51. Schlösser R, Gründer G, Anghelescu I, Hillert A, Ewald-Gründer S, Hiemke C, et al. Long-term effects of the substituted benzamide derivative amisulpride on baseline and stimulated prolactin levels. *Neuropsychobiology*. 2002;46(1):33–40.
52. Shim J-C, Shin J-GK, Kelly DL, Jung D-U, Seo Y-S, Liu K-H, et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2007 Sep;164(9):1404–10.
53. Zhao J, Song X, Ai X, Gu X, Huang G, Li X, et al. Adjunctive Aripiprazole Treatment for Risperidone-Induced Hyperprolactinemia: An 8-Week Randomized, Open-Label, Comparative Clinical Trial. *PloS One*. 2015;10(10):e0139717.
54. Qiao Y, Yang F, Li C, Guo Q, Wen H, Zhu S, et al. Add-on effects of a low-dose aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone or paliperidone. *Psychiatry Res*. 2016 Mar 30;237:83–9.
55. Dehelean L, Romosan A-M, Papava I, Bredicean CA, Dumitrascu V, Ursoniu S, et al. Prolactin response to antipsychotics: An inpatient study. *PloS One*. 2020;15(2):e0228648.

56. Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R, Van Baelen B, Brecher M. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol*. 1999 Feb;19(1):57–61.
57. Kelly DL, Wehring HJ, Earl AK, Sullivan KM, Dickerson FB, Feldman S, et al. Treating symptomatic hyperprolactinemia in women with schizophrenia: presentation of the ongoing DAAMSEL clinical trial (Dopamine partial Agonist, Aripiprazole, for the Management of Symptomatic ELevated prolactin). *BMC Psychiatry*. 2013 Aug 22;13:214.
58. Kelly DL, Powell MM, Wehring HJ, Sayer MA, Kearns AM, Hackman AL, et al. Adjunct Aripiprazole Reduces Prolactin and Prolactin-Related Adverse Effects in Premenopausal Women With Psychosis: Results From the DAAMSEL Clinical Trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2018 Aug;38(4):317–26.
59. Berwaerts J, Cleton A, Rossenu S, Talluri K, Remmerie B, Janssens L, et al. A comparison of serum prolactin concentrations after administration of paliperidone extended-release and risperidone tablets in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2010 Jul;24(7):1011–8.
60. Friberg LE, Vermeulen AM, Petersson KJF, Karlsson MO. An agonist-antagonist interaction model for prolactin release following risperidone and paliperidone treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 2009 Apr;85(4):409–17.
61. 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 Nov;65(11):1491–8.
62. Citrome L, Stauffer VL, Chen L, Kinon BJ, Kurtz DL, Jacobson JG, et al. Olanzapine plasma concentrations after treatment with 10, 20, and 40 mg/d in patients with schizophrenia: an analysis of correlations with efficacy, weight gain, and prolactin concentration. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Jun;29(3):278–83.
63. Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics--a review. *Hum Psychopharmacol*. 2010 Jul;25(4):281–97.
64. Potkin SG. Asenapine: a clinical overview. *J Clin Psychiatry*. 2011;72 Suppl 1:14–8.
65. Schoemaker J, Stet L, Vrijland P, Naber D, Panagides J, Emsley R. Long-term efficacy and safety of asenapine or olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: an extension study. *Pharmacopsychiatry*. 2012 Jul;45(5):196–203.
66. Bobo WV. Asenapine, iloperidone and lurasidone: critical appraisal of the most recently approved pharmacotherapies for schizophrenia in adults. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013 Jan;6(1):61–91.
67. Samalin L, Garnier M, Llorca P-M. Clinical potential of lurasidone in the management of schizophrenia. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:239–50.
68. Ogasa M, Kimura T, Nakamura M, Guarino J. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a 6-week, placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013 Feb;225(3):519–30.

69. Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, Kroger H, Hsu J, Sarma K, et al. Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2014 Feb;171(2):160–8.
70. Veselinović T, Paulzen M, Gründer G. Cariprazine, a new, orally active dopamine D2/3 receptor partial agonist for the treatment of schizophrenia, bipolar mania and depression. *Expert Rev Neurother*. 2013 Nov;13(11):1141–59.
71. Citrome L. Cariprazine for acute and maintenance treatment of adults with schizophrenia: an evidence-based review and place in therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:2563–77.
72. Stip E, Tourjman V. Aripiprazole in schizophrenia and schizoaffective disorder: A review. *Clin Ther*. 2010;32 Suppl 1:S3-20.
73. Cookson J, Hodgson R, Wildgust HJ. Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2012 May;26(5 Suppl):42–51.
74. Lozano R, Marin R, Santacruz M-J. Prolactin deficiency by aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol*. 2014 Aug;34(4):539–40.
75. Gallego JA, Nielsen J, Hert MD, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy. *Expert Opin Drug Saf*. 2012 Jul 1;11(4):527–42.
76. Gründer G, Carlsson A, Wong DF. Mechanism of New Antipsychotic Medications: Occupancy Is Not Just Antagonism. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Oct 1;60(10):974–7.
77. Inoue A, Seto M, Sugita S, Hide I, Hirose T, Koga N, et al. Differential effects on D2 dopamine receptor and prolactin gene expression by haloperidol and aripiprazole in the rat pituitary. *Brain Res Mol Brain Res*. 1998 Apr;55(2):285–92.
78. Mailman RB, Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des*. 2010;16(5):488–501.
79. Raghuthaman G, Venkateswaran R, Krishnadas R. Adjunctive aripiprazole in risperidone-induced hyperprolactinaemia: double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *BJPsych Open*. 2015 Oct;1(2):172–7.
80. Shores LE. Normalization of risperidone-induced hyperprolactinemia with the addition of aripiprazole. *Psychiatry Edgmont Pa Townsh*. 2005 Mar;2(3):42–5.
81. Chen J-X, Su Y-A, Bian Q-T, Wei L-H, Zhang R-Z, Liu Y-H, et al. Adjunctive aripiprazole in the treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Psychoneuroendocrinology*. 2015 Aug;58:130–40.
82. Montejo AL. Prolactin awareness: An essential consideration for physical health in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008 May;18:S108–14.
83. Smith S, Wheeler MJ, Murray R, O'Keane V. The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Clin Psychopharmacol*. 2002 Apr;22(2):109–14.

84. Eberhard J, Lindström E, Holstad M, Levander S. Prolactin level during 5 years of risperidone treatment in patients with psychotic disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 2007 Apr;115(4):268–76.
85. Gründer P, Augustin M, Paulzen M, Gründer G. Influence of Kidney Function on Serum Risperidone Concentrations in Patients Treated With Risperidone. *J Clin Psychiatry.* 2019 Nov 26;80(6):0–0.
86. Knegtering R, Castelein S, Bous H, Van Der Linde J, Bruggeman R, Kluiters H, et al. A randomized open-label study of the impact of quetiapine versus risperidone on sexual functioning. *J Clin Psychopharmacol.* 2004 Feb;24(1):56–61.
87. Bonete Llácer JM, Martínez Hortelano A, Richart Albelda B. Hyperprolactinemia in psychotic patients treated in monotherapy with long-acting injectable antipsychotics. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2019 Sep;23(3):189–93.
88. Sáez de Adana García de Acilu E, Cano AI, Eizaguirre García A, López Zurbano S, Francos Ajona A, Gaviña Arenaza J, et al. Efectos adversos de antipsicóticos atípicos, diferencias según sexo. *Psiquiatr Biológica.* 2014 Sep 1;21(3):95–101.
89. Ivanova SA, Osmanova DZ, Boiko AS, Pozhidaev IV, Freidin MB, Fedorenko OYu, et al. Prolactin gene polymorphism (–1149 G/T) is associated with hyperprolactinemia in patients with schizophrenia treated with antipsychotics. *Schizophr Res.* 2017 Apr 1;182:110–4.
90. Delgado-Alvarado M, Tordesillas-Gutierrez D, Ayesa-Arriola R, Canal M, de la Foz VO-G, Labad J, et al. Plasma prolactin levels are associated with the severity of illness in drug-naive first-episode psychosis female patients. *Arch Womens Ment Health.* 2019 Jun;22(3):367–73.
91. Labad J, Stojanovic-Pérez A, Montalvo I, Solé M, Cabezas Á, Ortega L, et al. Stress biomarkers as predictors of transition to psychosis in at-risk mental states: roles for cortisol, prolactin and albumin. *J Psychiatr Res.* 2015 Jan;60:163–9.
92. González-Blanco L, Greenhalgh AMD, Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Miller BJ, Kirkpatrick B. Prolactin concentrations in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia and related disorders: A meta-analysis. *Schizophr Res.* 2016 Jul;174(1–3):156–60.
93. 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 Oct 1;34(7):1342–4.
94. 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.
95. Ittig S, Studerus E, Heitz U, Menghini-Müller S, Beck K, Egloff L, et al. Sex differences in prolactin levels in emerging psychosis: Indication for enhanced stress reactivity in women. *Schizophr Res.* 2017 Nov;189:111–6.
96. Segal M, Avital A, Rojas M, Hausvater N, Sandbank S, Liba D, et al. Serum prolactin levels in unmedicated first-episode and recurrent schizophrenia

- patients: a possible marker for the disease's subtypes. *Psychiatry Res.* 2004 Jul 15;127(3):227–35.
97. de Bartolomeis A, Tomasetti C, Iasevoli F. Update on the Mechanism of Action of Aripiprazole: Translational Insights into Antipsychotic Strategies Beyond Dopamine Receptor Antagonism. *CNS Drugs.* 2015 Sep;29(9):773–99.
 98. Ma GF, Raivio N, Sabrià J, Ortiz J. Agonist and antagonist effects of aripiprazole on D₂-like receptors controlling rat brain dopamine synthesis depend on the dopaminergic tone. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014 Oct 31;18(4).
 99. Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 Jul;302(1):381–9.
 100. Li X, Tang Y, Wang C. Adjunctive aripiprazole versus placebo for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2013;8(8):e70179.
 101. Kegeles LS, Slifstein M, Frankle WG, Xu X, Hackett E, Bae S-A, et al. Dose-occupancy study of striatal and extrastriatal dopamine D2 receptors by aripiprazole in schizophrenia with PET and [18F]fallypride. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2008 Dec;33(13):3111–25.
 102. Di Sciascio G, Riva MA. Aripiprazole: from pharmacological profile to clinical use. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:2635–47.
 103. Yan QS. Activation of 5-HT_{2A/2C} receptors within the nucleus accumbens increases local dopaminergic transmission. *Brain Res Bull.* 2000 Jan 1;51(1):75–81.
 104. Mamo D, Graff A, Mizrahi R, Shammi CM, Romeyer F, Kapur S. Differential effects of aripiprazole on D(2), 5-HT(2), and 5-HT(1A) receptor occupancy in patients with schizophrenia: a triple tracer PET study. *Am J Psychiatry.* 2007 Sep;164(9):1411–7.
 105. Jordan S, Koprivica V, Chen R, Tottori K, Kikuchi T, Altar CA. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT_{1A} receptor. *Eur J Pharmacol.* 2002 Apr 26;441(3):137–40.
 106. Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003 Oct;27(7):1159–72.
 107. Sarkisyan G, Roberts AJ, Hedlund PB. The 5-HT(7) receptor as a mediator and modulator of antidepressant-like behavior. *Behav Brain Res.* 2010 May 1;209(1):99–108.
 108. Kusumi I, Boku S, Takahashi Y. Psychopharmacology of atypical antipsychotic drugs: From the receptor binding profile to neuroprotection and neurogenesis. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015 May;69(5):243–58.
 109. Álamo González C, Zaragoza Arnáez C. Aripiprazol: un antipsicótico con una farmacodinamia y farmacocinética singular de trascendencia clínica. 2018.

110. Urban JD, Vargas GA, von Zastrow M, Mailman RB. Aripiprazole has functionally selective actions at dopamine D2 receptor-mediated signaling pathways. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2007 Jan;32(1):67–77.
111. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull*. 2009 May;35(3):549–62.
112. Lovestone S, Killick R, Di Forti M, Murray R. Schizophrenia as a GSK-3 dysregulation disorder. *Trends Neurosci*. 2007 Apr;30(4):142–9.
113. Funk AJ, McCullumsmith RE, Haroutunian V, Meador-Woodruff JH. Abnormal activity of the MAPK- and cAMP-associated signaling pathways in frontal cortical areas in postmortem brain in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2012 Mar;37(4):896–905.
114. Saraf G, Behere RV, Venkatasubramanian G, Rao NP, Varambally S, Gangadhar BN. Hyperprolactinemia with aripiprazole: understanding the paradox. *Am J Ther*. 2014 Jun;21(3):e80-81.
115. Kenar ANI, Varma GS. Hyperprolactinemia with Aripiprazole: a Case Report and Review of the Literature. *Klin Psikofarmakol Bül-Bull Clin Psychopharmacol*. 2014 Sep;24(3):257–60.
116. Mendhekar DN, Andrade C. Galactorrhea with aripiprazole. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2005 Mar;50(4):243.
117. Ruffatti A, Minervini L, Romano M, Sonino N. Galactorrhea with aripiprazole. *Psychother Psychosom*. 2005;74(6):391–2.
118. Boletín mensual del mes de febrero de 2015 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2019 [cited 2021 Mar 18]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletinMensual/2015/febrero/boletin-febrero-5/>
119. Halbreich U, Kahn LS. Hyperprolactinemia and schizophrenia: mechanisms and clinical aspects. *J Psychiatr Pract*. 2003 Sep;9(5):344–53.
120. Kelly DL, Wehring HJ, Earl AK, Sullivan KM, Dickerson FB, Feldman S, et al. Treating symptomatic hyperprolactinemia in women with schizophrenia: presentation of the ongoing DAAMSEL clinical trial (Dopamine partial Agonist, Aripiprazole, for the Management of Symptomatic ELevated prolactin). *BMC Psychiatry*. 2013 Dec;13(1):214.
121. Rubio-Abadal E, Usall J. Hiperprolactinemia y tratamiento antipsicótico. Manifestaciones clínicas y manejo. *Psiquiatr Biológica*. 2013 Jul;20(3):27–34.
122. Windgassen KW, Wesselmann U, Mönking S. Galactorrhea and Hyperprolactinemia in Schizophrenic Patients on Neuroleptics: Frequency and Etiology. *Neuropsychobiology*. 1996;33(3):142–6.
123. Smith SM, O'Keane V, Murray R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2002 Jul;181:49–55.

124. Serretti A, Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011 May;26(3):130–40.
125. Knegtering H, Boks M, Blijd C, Castelein S, van den Bosch RJ, Wiersma D. A randomized open-label comparison of the impact of olanzapine versus risperidone on sexual functioning. *J Sex Marital Ther*. 2006 Sep;32(4):315–26.
126. Kinon BJ, Ahl J, Liu-Seifert H, Maguire GA. Improvement in hyperprolactinemia and reproductive comorbidities in patients with schizophrenia switched from conventional antipsychotics or risperidone to olanzapine. *Psychoneuroendocrinology*. 2006 Jun;31(5):577–88.
127. Knegtering H, van den Bosch R, Castelein S, Bruggeman R, Sytema S, van Os J. Are sexual side effects of prolactin-raising antipsychotics reducible to serum prolactin? *Psychoneuroendocrinology*. 2008 Jul;33(6):711–7.
128. Liu-Seifert H, Kinon BJ, Tennant CJ, Sniadecki J, Volavka J. Sexual dysfunction in patients with schizophrenia treated with conventional antipsychotics or risperidone. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:47–54.
129. 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 Dec;30(6):711–5.
130. Howes OD, Wheeler MJ, Pilowsky LS, Landau S, Murray RM, Smith S. Sexual function and gonadal hormones in patients taking antipsychotic treatment for schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. 2007 Mar;68(3):361–7.
131. 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.
132. Knegtering H, van der Moolen AEGM, Castelein S, Kluiters H, van den Bosch RJ. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? *Psychoneuroendocrinology*. 2003 Apr;28 Suppl 2:109–23.
133. Montejo AL, Majadas S, Rico-Villademoros F, Llorca G, De La Gándara J, Franco M, et al. Frequency of sexual dysfunction in patients with a psychotic disorder receiving antipsychotics. *J Sex Med*. 2010 Oct;7(10):3404–13.
134. 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(3):227–39.
135. Dibonaventura M, Gabriel S, Dupclay L, Gupta S, Kim E. A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2012 Mar 20;12:20.
136. Basson R, Rees P, Wang R, Montejo AL, Incrocci L. Sexual function in chronic illness. *J Sex Med*. 2010 Jan;7(1 Pt 2):374–88.

137. Bobes-García J, Sáiz-Ruiz J, Bernardo-Arroyo M, Caballero-Martínez F, Gilaberte-Asín I, Ciudad-Herrera A. Consenso delphi sobre la salud física del paciente con esquizofrenia: valoración por un panel de expertos de las recomendaciones de las sociedades españolas de psiquiatría y de psiquiatría biológica. *Actas Esp Psiquiatr.* 2012;40(3):114–28.
138. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry.* 2004 Feb;161(2 Suppl):1–56.
139. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* 2005 Nov;50(13 Suppl 1):7S-57S.
140. Peveler RC, Branford D, Citrome L, Fitzgerald P, Harvey PW, Holt RIG, et al. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: clinical recommendations. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* 2008 Mar;22(2 Suppl):98–103.
141. Meaney AM, Smith S, Howes OD, O'Brien M, Murray RM, O'Keane V. Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2004 Jun;184(6):503–8.
142. Kishimoto T, De Hert M, Carlson HE, Manu P, Correll CU. Osteoporosis and fracture risk in people with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry.* 2012 Sep;25(5):415–29.
143. Howard L, Kirkwood G, Leese M. Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2007 Feb;190:129–34.
144. O'Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol (Oxf).* 2008 Mar;22(2_suppl):70–5.
145. Seriwatanachai D, Krishnamra N, van Leeuwen JPTM. Evidence for direct effects of prolactin on human osteoblasts: Inhibition of cell growth and mineralization. *J Cell Biochem.* 2009 Jul 1;107(4):677–85.
146. Halbreich U. Osteoporosis, Schizophrenia and Antipsychotics: The Need for a Comprehensive Multifactorial Evaluation. *CNS Drugs.* 2007;21(8):641–57.
147. Lean M, De Smedt G. Schizophrenia and osteoporosis: *Int Clin Psychopharmacol.* 2004 Jan;19(1):31–5.
148. Understanding osteoporosis - M Kassim Javaid, Richard IG Holt, 2008 [Internet]. [cited 2020 Jun 1]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269881107087955>
149. Harvey PW, Everett DJ, Springall CJ. Hyperprolactinaemia as an adverse effect in regulatory and clinical toxicology: role in breast and prostate cancer. *Hum Exp Toxicol.* 2006 Jul;25(7):395–404.
150. Tworoger SS, Eliassen AH, Zhang X, Qian J, Sluss PM, Rosner BA, et al. A 20-Year Prospective Study of Plasma Prolactin as a Risk Marker of Breast Cancer Development. *Cancer Res.* 2013 Aug 1;73(15):4810–9.

151. Clevenger CV. Role of prolactin/prolactin receptor signaling in human breast cancer. *Breast Dis.* 2003;18:75–86.
152. Rahman T, Clevenger CV, Kaklamani V, Lauriello J, Campbell A, Malwitz K, et al. Antipsychotic treatment in breast cancer patients. *Am J Psychiatry.* 2014 Jun;171(6):616–21.
153. Tworoger SS, Sluss P, Hankinson SE. Association between plasma prolactin concentrations and risk of breast cancer among predominately premenopausal women. *Cancer Res.* 2006 Feb 15;66(4):2476–82.
154. Tworoger SS, Eliassen AH, Rosner B, Sluss P, Hankinson SE. Plasma prolactin concentrations and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Res.* 2004 Sep 15;64(18):6814–9.
155. Clevenger CV, Furth PA, Hankinson SE, Schuler LA. The Role of Prolactin in Mammary Carcinoma. *Endocr Rev.* 2003 Feb 1;24(1):1–27.
156. Clevenger CV, Gadd SL, Zheng J. New mechanisms for PRLr action in breast cancer. *Trends Endocrinol Metab TEM.* 2009 Jul;20(5):223–9.
157. Werneke U. Uptake of screening for breast cancer in patients with mental health problems. *J Epidemiol Community Health.* 2006 Jul 1;60(7):600–5.
158. Yamazawa K, Matsui H, Seki K, Sekiya S. A Case-Control Study of Endometrial Cancer after Antipsychotics Exposure in Premenopausal Women. *Oncology.* 2003;64(2):116–23.
159. Szarfman A, Tonning JM, Levine JG, Doraiswamy PM. Atypical Antipsychotics and Pituitary Tumors: A Pharmacovigilance Study. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2006;26(6):748–58.
160. Faupel-Badger JM, Duggan MA, Sherman ME, Garcia-Closas M, Yang XR, Lissowska J, et al. Prolactin receptor expression and breast cancer: relationships with tumor characteristics among pre- and post-menopausal women in a population-based case-control study from Poland. *Horm Cancer.* 2014 Feb;5(1):42–50.
161. Tworoger SS, Hankinson SE. Prolactin and breast cancer risk. *Cancer Lett.* 2006 Nov 18;243(2):160–9.
162. Hippisley-Cox J, Vinogradova Y, Coupland C, Parker C. Risk of Malignancy in Patients With Schizophrenia or Bipolar Disorder: Nested Case-Control Study. *Arch Gen Psychiatry.* 2007 Dec 1;64(12):1368–76.
163. Wang PS, Walker AM, Tsuang MT, Orav EJ, Glynn RJ, Levin R, et al. Dopamine antagonists and the development of breast cancer. *Arch Gen Psychiatry.* 2002 Dec;59(12):1147–54.
164. Dekkers OM, Ehrenstein V, Bengtson M, Farkas DK, Pereira AM, Sørensen HT, et al. Breast cancer risk in hyperprolactinemia: a population-based cohort study and meta-analysis of the literature. *Eur J Endocrinol.* 2015 Aug 1;173(2):269–73.
165. Hert MD, Peuskens J, Sabbe T, Mitchell AJ, Stubbs B, Neven P, et al. Relationship between prolactin, breast cancer risk, and antipsychotics in patients with schizophrenia: a critical review. *Acta Psychiatr Scand.* 2016;133(1):5–22.

166. Seeman MV. Preventing breast cancer in women with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2011 Feb;123(2):107–17.
167. McCarren M, Qiu H, Ziyadeh N, Jiang R, Wang Y, McAfee AT. Follow-Up Study of a Pharmacovigilance Signal: No Evidence of Increased Risk With Risperidone of Pituitary Tumor With Mass Effect. *J Clin Psychopharmacol.* 2012 Dec;32(6):743–9.
168. Stattin P, Rinaldi S, Stenman U-H, Riboli E, Hallmans G, Bergh A, et al. Plasma prolactin and prostate cancer risk: A prospective study. *Int J Cancer.* 2001;92(3):463–5.
169. Mor G, Visintin I, Lai Y, Zhao H, Schwartz P, Rutherford T, et al. Serum protein markers for early detection of ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 May 24;102(21):7677–82.
170. Yurkovetsky Z, Ta'asan S, Skates S, Rand A, Lomakin A, Linkov F, et al. Development of multimarker panel for early detection of endometrial cancer. High diagnostic power of prolactin. *Gynecol Oncol.* 2007 Oct;107(1):58–65.
171. Levina VV, Nolen B, Su Y, Godwin AK, Fishman D, Liu J, et al. Biological Significance of Prolactin in Gynecological Cancers. *Cancer Res.* 2009 Jun 15;69(12):5226–33.
172. Berinder K, Akre O, Granath F, Hulting A-L. Cancer risk in hyperprolactinemia patients: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2011 Aug;165(2):209–15.
173. Haring R, Friedrich N, Völzke H, Vasan RS, Felix SB, Dörr M, et al. Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. *Eur Heart J.* 2014 May 7;35(18):1215–21.
174. Hugo ER, Borcharding DC, Gersin KS, Loftus J, Ben-Jonathan N. Prolactin Release by Adipose Explants, Primary Adipocytes, and LS14 Adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Oct;93(10):4006–12.
175. Erem C, Kocak M, Nuhoglu I, Yılmaz M, Ucuncu O. Blood coagulation, fibrinolysis and lipid profile in patients with prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Oct;73(4):502–7.
176. Balbach L, Wallaschofski H, Völzke H, Nauck M, Dörr M, Haring R. Serum prolactin concentrations as risk factor of metabolic syndrome or type 2 diabetes? *BMC Endocr Disord.* 2013 Mar 21;13:12.
177. Reuwer AQ, Twickler MT, Hutten BA, Molema FW, Wareham NJ, Dallinga-Thie GM, et al. Prolactin Levels and the Risk of Future Coronary Artery Disease in Apparently Healthy Men and Women. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009 Aug;2(4):389–95.
178. Shelly S, Boaz M, Orbach H. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2012 May;11(6–7):A465–70.
179. Torner L, Tinajero E, Lajud N, Quintanar-Stéphano A, Olvera-Cortés E. Hyperprolactinemia impairs object recognition without altering spatial learning in male rats. *Behav Brain Res.* 2013 Sep 1;252:32–9.

180. Henry JF, Sherwin BB. Hormones and cognitive functioning during late pregnancy and postpartum: a longitudinal study. *Behav Neurosci*. 2012 Feb;126(1):73–85.
181. Moffat SD, Zonderman AB, Metter EJ, Kawas C, Blackman MR, Harman SM, et al. Free testosterone and risk for Alzheimer disease in older men. *Neurology*. 2004 Jan 27;62(2):188–93.
182. Beer TM, Bland LB, Bussiere JR, Neiss MB, Wersinger EM, Garzotto M, et al. Testosterone loss and estradiol administration modify memory in men. *J Urol*. 2006 Jan;175(1):130–5.
183. Pinsky MR, Hellstrom WJG. Hypogonadism, ADAM, and hormone replacement. *Ther Adv Urol*. 2010 Jun;2(3):99–104.
184. Moffat SD, Zonderman AB, Metter EJ, Blackman MR, Harman SM, Resnick SM. Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Nov;87(11):5001–7.
185. Minimizing the impact of elevated prolactin in children and adolescents [Internet]. [cited 2020 Jun 18]. Available from: <https://www.mdedge.com/psychiatry/article/64318/schizophrenia-other-psychotic-disorders/minimizing-impact-elevated>
186. Ali J, Khemka M. Hyperprolactinemia: Monitoring children on long-term risperidone. *Curr Psychiatry*. 2008;7(11):64–72.
187. Calarge CA, Zimmerman B, Xie D, Kuperman S, Schlechte JA. A cross-sectional evaluation of the effect of risperidone and selective serotonin reuptake inhibitors on bone mineral density in boys. *J Clin Psychiatry*. 2010 Mar;71(3):338–47.
188. Hernandez AI, Montejó AL, Prieto N, Sánchez S, Gallego MT, Bote B, et al. EPA-1694 – Antipsychotics and prolactin. Study of prevalence and associated sexual dysfunction. *Eur Psychiatry*. 2014;29:1.
189. Montejó ÁL, Arango C, Bernardo M, Carrasco JL, Crespo-Facorro B, Cruz JJ, et al. Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics. *Front Neuroendocrinol*. 2017 Apr 1;45:25–34.
190. Solís Villanueva J, Cornejo Arenas P. Estados hiperprolactinémicos. *Rev Medica Hered*. 2012 Dec 18;17(4):234.
191. Tomova N, Whale R. Guidance on the Treatment of Antipsychotic Induced Hiperprolactiemia in Adults. Sussex Partnership: NHS Foundation Trust, Sussex; 2016.
192. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. John Wiley & Sons; 2018. 878 p.
193. Brown R, Frighi V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia-trust guideline for identification, monitoring and management. Oxford Health: NHS Foundation Trust; 2015.

194. NHS Foundation Trust: Hiperprolactinaemia: guidelines for patients and clinicians (PHARM/0032/V5), Tees, Esk and Wear Valleys. NHD Foundation Trust; 2015.
195. Gupta S, Lakshmanan DAM, Khastgir U, Nair R. Management of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *BJPsych Adv.* 2017 Jul;23(4):278–86.
196. Juruena MF, de Sena EP, de Oliveira IR. Safety and tolerability of antipsychotics: focus on amisulpride. *Drug Healthc Patient Saf.* 2010;2:205–11.
197. Bernardo M, Vieta E, Saiz Ruiz J, Rico-Villademoros F, Álamo C, Bobes J. Recomendaciones para el cambio de antipsicóticos. Posicionamiento de la Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2011 Jul;4(3):150–68.
198. Karow A, Schnedler D, Naber D. What would the patient choose? Subjective comparison of atypical and typical neuroleptics. *Pharmacopsychiatry.* 2006 Mar;39(2):47–51.
199. Weiden PJ, Miller AL. Which side effects really matter? Screening for common and distressing side effects of antipsychotic medications. *J Psychiatr Pract.* 2001 Jan;7(1):41–7.
200. Fakhoury WK, Wright D, Wallace M. Prevalence and extent of distress of adverse effects of antipsychotics among callers to a United Kingdom National Mental Health Helpline. *Int Clin Psychopharmacol.* 2001 May;16(3):153–62.
201. Tewksbury A, Olander A. Management of antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Ment Health Clin.* 2016 Jun 29;6(4):185–90.
202. Nakajima M, Terao T, Iwata N, Nakamura J. Switching Female Schizophrenic Patients to Quetiapine from Conventional Antipsychotic Drugs: Effects on Hyperprolactinemia. *Pharmacopsychiatry.* 2005 Jan;38(01):17–9.
203. Takahashi H, Higuchi H, Kamata M, Naitoh S, Yoshida K, Shimizu T, et al. Effectiveness of Switching to Quetiapine for Neuroleptic-Induced Amenorrhea. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2003 Aug 1;15(3):375–7.
204. Yoon HW, Lee JS, Park SJ, Lee S-K, Choi W-J, Kim TY, et al. Comparing the Effectiveness and Safety of the Addition of and Switching to Aripiprazole for Resolving Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia: A Multicenter, Open-Label, Prospective Study. *Clin Neuropharmacol.* 2016;39(6):288–94.
205. Lu M-L, Shen WW, Chen C-H. Time course of the changes in antipsychotic-induced hyperprolactinemia following the switch to aripiprazole. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008 Dec 12;32(8):1978–81.
206. Chen C-Y, Lin T-Y, Wang C-C, Shuai H-A. Improvement of serum prolactin and sexual function after switching to aripiprazole from risperidone in schizophrenia: A case series. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011;65(1):95–7.
207. Ishitobi M, Kosaka H, Shukunami K-I, Murata T, Wada Y. Comment on “dose-dependent effects of adjunctive treatment with aripiprazole on hyperprolactinemia induced by risperidone in female patients with schizophrenia.” *J Clin Psychopharmacol.* 2011 Jun;31(3):400–1; author reply 401.

208. Broekhof R, Gosselink MJ, Pijl H, Giltay EJ. The effect of aripiprazole and quinagolide, a dopamine agonist, in a patient with symptomatic pituitary prolactinoma and chronic psychosis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2012 Mar 1;34(2):209.e1-209.e3.
209. Chang JS. Aripiprazole Augmentation in Clozapine-Treated Patients With Refractory Schizophrenia: An 8-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychiatry*. 2008;12.
210. Chen JX, Su YA, Wang SL, Bian QT, Liu YH, Wang N, et al. Aripiprazole treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia. *J Clin Psychiatry*. 2009 Jul;70(7):1058–9.
211. Kane JM, Correll CU, Goff DC, Kirkpatrick B, Marder SR, Vester-Blokland E, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 16-week study of adjunctive aripiprazole for schizophrenia or schizoaffective disorder inadequately treated with quetiapine or risperidone monotherapy. *J Clin Psychiatry*. 2009 Oct;70(10):1348–57.
212. Hoffer ZS, Roth RL, Mathews M. Evidence for the Partial Dopamine-Receptor Agonist Aripiprazole as a First-Line Treatment of Psychosis in Patients With Iatrogenic or Tumorigenic Hyperprolactinemia. *Psychosomatics*. 2009 Jul;50(4):317–24.
213. Yasui-Furukori N, Furukori H, Sugawara N, Fujii A, Kaneko S. Dose-dependent effects of adjunctive treatment with aripiprazole on hyperprolactinemia induced by risperidone in female patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2010 Oct;30(5):596–9.
214. Rocha FL, Hara C, Ramos MG. Using aripiprazole to attenuate paliperidone-induced hyperprolactinemia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Aug 16;34(6):1153–4.
215. van Kooten M, Arends J, Cohen D. Preliminary report: a naturalistic study of the effect of aripiprazole addition on risperidone-related hyperprolactinemia in patients treated with risperidone long-acting injection. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Feb;31(1):126–8.
216. Ziadi Trives M, Bonete Llácer J-M, García Escudero M-A, Martínez Pastor CJ. Effect of the Addition of Aripiprazole on Hyperprolactinemia Associated With Risperidone Long-Acting Injection: *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Aug;33(4):538–41.
217. Ranjbar F, Sadeghi-Bazargani H, Niari Khams P, Arfaie A, Salari A, Farahbakhsh M. Adjunctive treatment with aripiprazole for risperidone-induced hyperprolactinemia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:549–55.
218. Meng M, Li W, Zhang S, Wang H, Sheng J, Wang J, et al. Using aripiprazole to reduce antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of currently available randomized controlled trials. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2015 Feb 25;27(1):4–17.
219. Paulzen M, Gründer G. Amisulpride-induced hyperprolactinaemia is not reversed by addition of aripiprazole. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007 Feb 1;10(1):149–51.

220. Zheng W, Zheng Y-J, Li X-B, Tang Y-L, Wang C-Y, Xiang Y-Q, et al. Efficacy and Safety of Adjunctive Aripiprazole in Schizophrenia: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Psychopharmacol*. 2016 Dec;36(6):628–36.
221. Zhi P, Wang Y, Quan W, Su Y, Zhang H. Aripiprazole combination for reversal of paliperidone-induced increase in prolactin level. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Aug;Volume 14:2175–9.
222. Basterreche N, Zumárraga M, Arrue A, Olivas O, Dávila W. Aripiprazole reverses paliperidone-induced hyperprolactinemia. *Actas Esp Psiquiatr*. 2012 Oct;40(5):290–2.
223. Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, Kane JM, Correll CU. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: A systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res*. 2012 Jun 1;138(1):18–28.
224. Guinart D, Correll CU. Antipsychotic Polypharmacy in Schizophrenia: Why Not? *J Clin Psychiatry*. 2020 Apr 28;81(3):0–0.
225. Bernardo Arroyo M, Mezquida Mateos G, Bioque Alcázar M. Nuevos planteamientos clínicos en esquizofrenia: los síntomas negativos. 2014.
226. Xu L, Ji J, Shi H, Zuo F, Zhang B, Shao Y, et al. A control study of aripiprazole in the treatment of hyperprolactinemia by antipsychotics origin. *CHINESE JOURNAL OF BEHAVIORAL MEDICAL SCIENCE*. 2006;15(8):718–20.
227. Shim J-C, Shin J-GK, Kelly DL, Jung D-U, Seo Y-S, Liu K-H, et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2007 Sep;164(9):1404–10.
228. Ji JJ SONG Zi-xiang, XU Le-ping, SUN Jian, SHI Jian-an, ZHAO Han-qing, WANG Huan-li. Aripiprazole in treatment of female schizophrenics with risperidone induced hyperprolactinemia. *Chinese Journal of Psychiatry*. 2008;41(3):169–71.
229. Kane JM, Correll CU, Goff DC, Kirkpatrick B, Marder SR, Vester-Blokland E, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 16-week study of adjunctive aripiprazole for schizophrenia or schizoaffective disorder inadequately treated with quetiapine or risperidone monotherapy. *J Clin Psychiatry*. 2009 Oct;70(10):1348–57.
230. Chen JX, Su YA, Wang SL, Bian QT, Liu YH, Wang N, et al. Aripiprazole treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia. *J Clin Psychiatry*. 2009 Jul;70(7):1058–9.
231. Chen C-K, Huang Y-S, Ree S-C, Hsiao C-C. Differential add-on effects of aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone in comparison to benzamide antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Dec 1;34(8):1495–9.
232. Yasui-Furukori N, Saito M, Tsuchimine S, Nakagami T, Sato Y, Sugawara N, et al. Association between dopamine-related polymorphisms and plasma concentrations of prolactin during risperidone treatment in schizophrenic

- patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Aug 1;32(6):1491–5.
233. Lee BJ, Lee SJ, Kim MK, Lee JG, Park SW, Kim GM, et al. Effect of aripiprazole on cognitive function and hyperprolactinemia in patients with schizophrenia treated with risperidone. *Clin Psychopharmacol Neurosci Off Sci J Korean Coll Neuropsychopharmacol*. 2013 Aug;11(2):60–6.
234. Ziadi Trives M, Bonete Llácer J-M, García Escudero M-A, Martínez Pastor CJ. Effect of the addition of aripiprazole on hyperprolactinemia associated with risperidone long-acting injection. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Aug;33(4):538–41.
235. Chen J-X, Su Y-A, Bian Q-T, Wei L-H, Zhang R-Z, Liu Y-H, et al. Adjunctive aripiprazole in the treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Psychoneuroendocrinology*. 2015 Aug;58:130–40.
236. Ranjbar F, Sadeghi-Bazargani H, Niari Khams P, Arfaie A, Salari A, Farahbakhsh M. Adjunctive treatment with aripiprazole for risperidone-induced hyperprolactinemia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:549–55.
237. Raghuthaman G, Venkateswaran R, Krishnadas R. Adjunctive aripiprazole in risperidone-induced hyperprolactinaemia: double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *BJPsych Open*. 2015 Oct;1(2):172–7.
238. Zhao J, Song X, Ai X, Gu X, Huang G, Li X, et al. Adjunctive Aripiprazole Treatment for Risperidone-Induced Hyperprolactinemia: An 8-Week Randomized, Open-Label, Comparative Clinical Trial. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139717.
239. Qiao Y, Yang F, Li C, Guo Q, Wen H, Zhu S, et al. Add-on effects of a low-dose aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone or paliperidone. *Psychiatry Res*. 2016 Mar 30;237:83–9.
240. Jiang X-J, Wu F-X, Zhang J-P, Shi L, Hu J-Q, Zhu H-Z, et al. Effects of Risperidone and Aripiprazole on Serum Levels of Prolactin, Testosterone and Estradiol in Female Patients with Schizophrenia. *Drug Res*. 2018 Jul;68(7):410–4.
241. Wu R-R, Jin H, Gao K, Twamley EW, Ou J-J, Shao P, et al. Metformin for treatment of antipsychotic-induced amenorrhea and weight gain in women with first-episode schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2012 Aug;169(8):813–21.
242. Bo Q-J, Wang Z-M, Li X-B, Ma X, Wang C-Y, de Leon J. Adjunctive metformin for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2016 Mar;237:257–63.
243. Li X, Zhao L, Bo Q, Zhou F, Li B, Wang C. Adjunctive Peony-Glycyrrhiza Decoction for antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Cochrane Schizophrenia Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2016 Nov 11 [cited 2021 Jan 16]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012422>

244. Man SC, Li X-B, Wang H-H, Yuan H-N, Wang H-N, Zhang R-G, et al. Peony-Glycyrrhiza Decoction for Antipsychotic-Related Hyperprolactinemia in Women With Schizophrenia: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2016 Dec;36(6):572–9.
245. Yuan H-N, Wang C-Y, Sze CW, Tong Y, Tan Q-R, Feng X-J, et al. A Randomized, Crossover Comparison of Herbal Medicine and Bromocriptine Against Risperidone-Induced Hyperprolactinemia in Patients With Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2008 Jun;28(3):264–370.
246. Wang D, Wong HK, Zhang L, McAlonan GM, Wang X-M, Sze SCW, et al. Not only dopamine D2 receptors involved in Peony-Glycyrrhiza Decoction, an herbal preparation against antipsychotic-associated hyperprolactinemia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012 Dec;39(2):332–8.
247. Zheng W, Cai D-B, Li H-Y, Wu Y-J, Ng CH, Ungvari GS, et al. Adjunctive Peony-Glycyrrhiza decoction for antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Gen Psychiatry* [Internet]. 2018 Sep 8 [cited 2020 Dec 21];31(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6211273/>
248. Andreasen NC. Scale for the assessment of positive symptoms (SAPS). University of Iowa Iowa City; 1984.
249. ANDREASEN N. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). *Rinsho Seishin Igaku*. 1984;13:999–1010.
250. Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2003 Sep 16;169(6):575–81.
251. Lasser RA, Bossie CA, Gharabawi GM, Baldessarini RJ. Clinical improvement in 336 stable chronically psychotic patients changed from oral to long-acting risperidone: a 12-month open trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005 Sep;8(3):427–38.
252. Eerdeken M, Van Hove I, Remmerie B, Mannaert E. Pharmacokinetics and tolerability of long-acting risperidone in schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2004 Sep 1 [cited 2018 Dec 12];70(1):91–100. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996403003827>
253. Leucht S, Samara M, Heres S, Patel MX, Furukawa T, Cipriani A, et al. Dose Equivalents for Second-Generation Antipsychotic Drugs: The Classical Mean Dose Method. *Schizophr Bull*. 2015 Nov;41(6):1397–402.
254. Gopal S, Gassmann-Mayer C, Palumbo J, Samtani MN, Shiwach R, Alphs L. Practical guidance for dosing and switching paliperidone palmitate treatment in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin*. 2010 Feb;26(2):377–87.
255. Veselinović T, Schorn H, Vernaleken IB, Schiffli K, Klomp M, Gründer G. Impact of different antidopaminergic mechanisms on the dopaminergic control of prolactin secretion. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Apr;31(2):214–20.
256. Kegeles LS, Slifstein M, Frankle WG, Xu X, Hackett E, Bae S-A, et al. Dose-occupancy study of striatal and extrastriatal dopamine D2 receptors by

- aripiprazole in schizophrenia with PET and [18F]fallypride. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2008 Dec;33(13):3111–25.
257. Gründer G, Fellows C, Janouschek H, Veselinovic T, Boy C, Bröcheler A, et al. Brain and plasma pharmacokinetics of aripiprazole in patients with schizophrenia: an [18F]fallypride PET study. *Am J Psychiatry*. 2008 Aug;165(8):988–95.
 258. Kim E, Howes OD, Kim B-H, Jeong JM, Lee JS, Jang I-J, et al. Predicting brain occupancy from plasma levels using PET: superiority of combining pharmacokinetics with pharmacodynamics while modeling the relationship. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2012 Apr;32(4):759–68.
 259. Kelly DL, Powell MM, Wehring HJ, Sayer MA, Kearns AM, Hackman AL, et al. Adjunct Aripiprazole Reduces Prolactin and Prolactin-Related Adverse Effects in Premenopausal Women With Psychosis: Results From the DAAMSEL Clinical Trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2018 Aug;38(4):317–26.
 260. Savitz AJ, Xu H, Gopal S, Nuamah I, Ravenstijn P, Janik A, et al. Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate 3-Month Formulation for Patients with Schizophrenia: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Noninferiority Study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(7).
 261. Alphas L, Benson C, Cheshire-Kinney K, Lindenmayer J-P, Mao L, Rodriguez SC, et al. Real-world outcomes of paliperidone palmitate compared to daily oral antipsychotic therapy in schizophrenia: a randomized, open-label, review board-blinded 15-month study. *J Clin Psychiatry*. 2015 May;76(5):554–61.
 262. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinology*. 2003 Apr;28 Suppl 2:69–82.
 263. Oliveira MC, Messinger HP, Tannhauser M, Barbosa-Coutinho L. Chronic effect of antidopaminergic drugs or estrogen on male wistar rat lactotrophs and somatotrophs. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Medicas E Biol*. 1999 Dec;32(12):1561–4.
 264. Veselinović T, Schorn H, Vernaleken IB, Schiffel K, Klomp M, Gründer G. Impact of different antidopaminergic mechanisms on the dopaminergic control of prolactin secretion. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Apr;31(2):214–20.
 265. Smith S, Wheeler MJ, Murray R, O’Keane V. The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Clin Psychopharmacol*. 2002 Apr;22(2):109–14.
 266. Berwaerts J, Cleton A, Rossenu S, Talluri K, Remmerie B, Janssens L, et al. A comparison of serum prolactin concentrations after administration of paliperidone extended-release and risperidone tablets in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2010 Jul;24(7):1011–8.
 267. Pandina G, Lane R, Gopal S, Gassmann-Mayer C, Hough D, Remmerie B, et al. A double-blind study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting

- injectable in adults with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Jan 15;35(1):218–26.
268. Montalvo I, Ortega L, López X, Solé M, Monseny R, Franch J, et al. Changes in prolactin levels and sexual function in young psychotic patients after switching from long-acting injectable risperidone to paliperidone palmitate. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013 Jan;28(1):46–9.
 269. Suzuki H, Gen K, Otomo M, Inoue Y, Hibino H, Mikami A, et al. Study of the efficacy and safety of switching from risperidone to paliperidone in elderly patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013 Feb;67(2):76–82.
 270. Berwaerts J, Xu H, Nuamah I, Lim P, Hough D. Evaluation of the efficacy and safety of paliperidone extended-release in the treatment of acute mania: a randomized, double-blind, dose-response study. *J Affect Disord*. 2012 Jan;136(1–2):e51–60.
 271. Volavka J, Czobor P, Cooper TB, Sheitman B, Lindenmayer J-P, Citrome L, et al. Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychiatry*. 2004 Jan;65(1):57–61.
 272. Hernandez AI, Montejo AL, Prieto N, Sánchez S, Gallego MT, Bote B, et al. EPA-1694 – Antipsychotics and prolactin. Study of prevalence and associated sexual dysfunction. *Eur Psychiatry [Internet]*. 2014 Jan 1 [cited 2020 Apr 14];29:1. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924933814788376>
 273. Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2003 Sep 16;169(6):575–81.
 274. Galling B, Roldán A, Hagi K, Rietschel L, Walyzada F, Zheng W, et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. 2017 Feb;16(1):77–89.
 275. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmári B, Harsányi J, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet*. 2017 Mar;389(10074):1103–13.
 276. Kring AM, Gur RE, Blanchard JJ, Horan WP, Reise SP. The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): final development and validation. *Am J Psychiatry*. 2013 Feb;170(2):165–72.
 277. Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L, Fischer BA, Daniel DG, Cienfuegos A, et al. The brief negative symptom scale: psychometric properties. *Schizophr Bull*. 2011 Mar;37(2):300–5.
 278. Galling B, Roldán A, Hagi K, Rietschel L, Walyzada F, Zheng W, et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. 2017 Feb;16(1):77–89.

279. Rodríguez D, Pujol J, Vallano A. Guía de investigación clínica para atención primaria. Diogène E. Vol. Describir los resultados de las intervenciones en la práctica clínica. Mayo; 2005.
280. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. John Wiley & Sons; 2018. 878 p.