



Revisión

Hiperprolactinemia y tratamiento antipsicótico. Manifestaciones clínicas y manejo

Elena Rubio-Abadal^{a,b,*} y Judith Usall^{a,b,c}

^a Unidad de Investigación, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Joan de Llobregat, Barcelona, España

^b Grup de Treball i Recerca de Dona i Salut Mental (GTRDSM), Barcelona, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área de Salud Mental (CIBERSAM), Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Hiperprolactinemia
Disfunción sexual
Efectos reproductivos
Osteopenia
Antipsicóticos
Manejo

R E S U M E N

La hiperprolactinemia (HPRL) ha sido considerada hasta hace poco un efecto secundario inevitable e inherente al tratamiento antipsicótico y probablemente por ello sus efectos clínicos sean poco evaluados en la práctica clínica habitual. En esta revisión se evaluará el diferente potencial elevador de prolactina de los fármacos antipsicóticos (AP) y aquellas situaciones clínicas e individuales en las que hay que tener especiales precauciones a la hora de utilizar AP por potencial elevador de prolactina. Las consecuencias de estas precauciones y conocida de la HPRL por uso de AP son los síntomas sexuales y reproductivos, con diferentes características según género, pero recientemente se ha presentado mayor evidencia de una afectación también en la densidad mineral ósea, carcinogénesis y sistema cardiovascular. Aunque estos efectos precisan actualmente de mayor evidencia, se han de tener en cuenta a la hora de prescribir fármacos AP especialmente en pacientes susceptibles a desarrollarlos. Se considera de especial interés prevenir y minimizar los efectos de la HPRL por uso de AP así como, una vez instaurada, valorar su gravedad y afectación clínica y poderla manejar, y en su caso tratar, considerando la actuación de otras disciplinas.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Hyperprolactinemia and antipsychotic treatment. Clinical manifestations and management

A B S T R A C T

Hyperprolactinemia (HPRL) has until recently been considered an unavoidable side effect inherent to antipsychotic treatment, and has probably been the reason why its clinical effects are underestimated in daily clinical practice. In this review we evaluate the different prolactin raising potential of the antipsychotic (AP) drugs, as well as the clinical and individual situations where special precautions must be taken when using these medications. The most common and better known clinical consequences of HPRL-induced by APs are sexual and reproductive symptoms, with different characteristics depending on gender, but recently more evidence has also been provided on an involvement in bone mineral density, carcinogenesis and the cardiovascular system. Though these effects still require more evidence, they are important to be taken into account when prescribing APs drugs in susceptible patients. It is essential to prevent and minimize the effect of HPRL-induced by APs and, once established, to consider its severity and clinical effects, and to provide a proper management, treatment and the involvement of other disciplines.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Hyperprolactinemia
Sexual dysfunction
Reproductive effects
Osteopenia
Antipsychotic agents
Management

Introducción y objetivos

La introducción de nuevos fármacos antipsicóticos (AP) en los últimos 30 años ha representado un significativo cambio

en el tratamiento y pronóstico de los trastornos psicóticos. Es por eso que, paralelamente a los estudios de eficacia, se está indagando más en la seguridad y tolerabilidad de estos fármacos, puesto que ya no se considera que los efectos secundarios sean iguales para todos ellos ni tampoco inevitables, apareciendo cada vez más estudios acerca de sus efectos secundarios a corto y largo plazo. La esquizofrenia conlleva ya por sí misma un mayor riesgo de comorbilidad médica (enfermedad coronaria, hipertensión

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: erubio@pssjd.org (E. Rubio-Abadal).

arterial, osteoporosis, etc.)¹⁻³ por lo que ciertos efectos secundarios (metabólicos, cardiovasculares, endocrinológicos) se han de tener en cuenta especialmente.

Los AP producen, entre otros efectos secundarios, elevación de la prolactina (PRL). Este es un problema muy prevalente que aun así no recibe la atención y manejo adecuados en la práctica clínica⁴, como sí los reciben otros efectos secundarios como los extrapiramidales⁵. La elevación de la PRL tiene una importancia relevante ya no solo por su afectación a nivel reproductivo y sexual sino por otras complicaciones médicas menos aparentes pero también menos recuperables, como la osteoporosis o el riesgo aumentado de cáncer de mama⁶. En este artículo pretendemos hacer una revisión del conocimiento actual de los efectos clínicos de la hiperprolactinemia (HPRL) por uso de AP y de las diferentes propuestas de manejo y tratamiento planteadas hasta el momento.

Métodos de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica a través de las bases de datos Medline y Scopus (2003-2013) de aquellos ensayos clínicos, comunicación de casos, estudios multicéntricos, estudios comparativos, artículos de revisión, revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre efectos de los AP en la HPRL y sus efectos secundarios. Las palabras clave utilizadas fueron «antipsychotic agents», «adverse effects», «sexual dysfunction» e «hyperprolactinemia». En la búsqueda a través de Medline se encontró un total de 244 resultados y a través de Scopus 474.

Las listas de referencias bibliográficas de los artículos identificados fueron revisadas para hallar publicaciones relevantes adicionales.

Bases fisiológicas de la prolactina y causas de hiperprolactinemia

La PRL se secreta de forma pulsátil en forma de 13-14 picos al día con un marcado ritmo circadiano. Se eleva durante las horas de sueño, alcanzando niveles máximos a primera hora de la mañana, y en situaciones tales como el estrés, comidas o ejercicio físico⁷. Los valores normales de PRL son de 2,8-29,2 ng/ml en mujeres en edad fértil y de 2,1-17,7 ng/ml en hombres⁶. En mujeres, los niveles de PRL son mayores durante la segunda mitad del ciclo menstrual y aumentan hasta 10-20 veces en el embarazo y lactancia⁸.

La prevalencia de HPRL en la población general es del 0,7% en hombres y del 3,5% en mujeres⁹, siendo las causas más comunes las iatrogénicas (tabla 1). Los AP son los fármacos más relacionados con la HPRL, así como los antidepresivos, en especial aquellos con actividad serotoninérgica¹⁰. Por sí sola la HPRL por antidepresivos suele ser asintomática pero empeora la causada por AP al combinarse con ellos⁵.

Otra causa de hallazgo de HPRL es la macroprolactina, una forma trimérica de la PRL que se reconoce inmunológicamente en laboratorio y que no se corresponde con síntomas clínicos ya que no

es fisiológicamente activa y no interacciona con el receptor de PRL^{14,15}. 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% de las HPRL encontradas¹⁶.

Hiperprolactinemia por uso de fármacos antipsicóticos. Prevalencia de hiperprolactinemia en la población de pacientes con trastorno psicótico

Los AP son los fármacos que elevan la PRL con mayor frecuencia y la mayoría de ellos la inducen en diferente grado. Estos fármacos actúan bloqueando los receptores D2 de la vía tubero-infundibular de la hipófisis⁷ provocando de esta manera un incremento de PRL proporcional a la ocupación de receptores¹⁷.

La elevación de la PRL se inicia pocas horas después del inicio del tratamiento y a las 3-9 semanas después los niveles de PRL pueden llegar a superar hasta 10 veces los valores normales¹⁸. Al suspender el tratamiento los niveles tardan unas 3-4 semanas en reducirse, dependiendo de la vida media y acumulación en tejidos grasos del fármaco^{5,19}. En el caso de AP depot, los niveles de PRL se suelen elevar a los 30-60 min de su administración y pueden tardar hasta 6 meses en normalizarse²⁰. Se ha observado una elevación de la PRL dosis-dependiente^{21,22}, aunque sin relación con los años de duración del tratamiento¹⁹.

Un 42-93% de mujeres y un 18-72% de hombres en tratamiento AP presentan HPRL²³. Dos estudios transversales realizados en el Reino Unido y Estados Unidos en población con tratamiento AP mostraron respectivamente prevalencias de HPRL del 34 y 42% en hombres, y del 75 y 59% en mujeres^{22,24}. Montgomery et al.²⁵ llegaron a describir en una prevalencia de hasta el 71% de HPRL en pacientes hospitalizados en tratamiento AP, la mitad de los cuales excedían en más del doble los valores normales.

Las mujeres sufren con mayor prevalencia e intensidad elevaciones de PRL durante el tratamiento AP crónico a dosis equivalentes en comparación con los hombres^{22,26} o incluso recibiendo menores dosis de AP convencionales²⁷. Según Kinon et al.¹⁹, las mujeres presentan 2,6 veces más riesgo de desarrollar HPRL que los hombres, especialmente en edad fértil (2,3 veces más que en la posmenopausia).

Incidencia y grado de hiperprolactinemia causada por los diferentes fármacos antipsicóticos

Virtualmente todos los AP pueden producir HPRL, aunque en diferente grado según su perfil de bloqueo y fijación a receptores D2, su selectividad relativa límbica versus estriatal, separación dosis-respuesta e interacciones con otros receptores distintos a D2⁵. Por ello los analizaremos por separado atendiendo a estas características.

Tabla 1
Causas de hiperprolactinemia

Fármacos y tóxicos	Causas médicas	Causas fisiológicas
Antipsicóticos	Trastornos hipofisarios (prolactinomas, síndrome de la silla turca vacía)	Lactancia y embarazo
Antidepresivos	Trastornos hipotalámicos (tumores, postencefalitis)	Periodo de sueño
Antihipertensivos (metildopa, reserpina, verapamilo)	Trastornos endocrinológicos (hipotiroidismo, acromegalia, enfermedad de Cushing, síndrome del ovario poliquístico)	Estrés
Antieméticos dopaminérgicos (metoclopramida, domperidona)	Insuficiencia renal crónica primaria	Actividad sexual
Antagonistas del receptor H2 (cimetidina, ranitidina)	Enfermedad hepática severa	Estimulación mamaria
Tratamientos hormonales (protirelina, anticonceptivos orales con estrógenos)		
Cocaína, anfetaminas y opioides		

Antipsicóticos convencionales

Son los más relacionados con HPRL (entre un 70 y un 100%) y junto a la risperidona y amisulpride forman el grupo de los AP *prolactin-raising* (PRL-raising)²¹. Funcionan como antagonistas de los receptores de dopamina de forma muy poco selectiva, afectando las 4 vías de la dopamina, y por ello produciendo HPRL de forma significativa (hasta 5-10 veces por encima de los valores normales) en un 33-87% de casos^{23,28}.

La *clorpromazina* induce elevación de PRL a las pocas horas de su administración, manteniéndose niveles altos a lo largo del tratamiento¹¹, con mayor elevación en el caso de las mujeres. El *haloperidol* causa una elevación persistente de PRL en el 72% de los sujetos^{23,29}, alcanzando hasta 9 veces el valor normal tras una sola inyección intramuscular, manteniendo niveles elevados hasta unas semanas después³⁰. Se ha observado que el *haloperidol* aumenta la PRL hasta 20-40 ng/ml cuando se utiliza a dosis terapéuticas³¹.

Antipsicóticos atípicos

Los AP atípicos presentan mayor variabilidad y cada uno se asocia de forma diferente a HPRL. Uno de los motivos es la diferente afinidad por los receptores 5HT₂ y D₂⁹, muy elevada y comparable con atípicos en el caso de la risperidona y paliperidona, mientras que los AP que se disocian rápidamente del receptor D₂ (como *quetiapina*) tienden a producir menor HPRL. También tiene relevancia la penetrancia de los AP a través de la barrera hematoencefálica (BHE): en el caso de la risperidona y el amisulpride, al ser menos lipofílicos, la ocupación de receptores D₂ es mayor a nivel hipofisario (fuera de la BHE) que estriatal (dentro de la BHE) causando un mayor HPRL^{9,32}.

Así pues, amisulpride, risperidona y paliperidona son los AP más propensos a causar HPRL (formando parte del grupo de AP *PRL-raising*). El *amisulpride* es probablemente el AP con mayor potencial para elevar PRL, alcanzando hasta un 90% de prevalencia de HPRL²⁶. Tras un año de tratamiento, se ha observado HPRL en el 76% de hombres y en el 86% de mujeres³³ incluso a dosis bajas del fármaco, con elevada repercusión clínica^{11,34}. La *risperidona* ha llegado a causar HPRL en el 72-100% de los casos^{24,26}, de forma incluso significativamente superior a los AP atípicos a dosis equivalentes^{21,26,35}. Hay resultados contradictorios respecto a un efecto dosis-dependiente²³ aunque la formulación depot se ha visto que presenta menor prevalencia de HPRL (53-67%)^{9,21}. La *paliperidona* pertenece a este grupo al ser el metabolito activo de la risperidona³⁶ y, al ser menos lipofílica que la risperidona, tendría mayor dificultad para travesar la BHE causando por lo tanto mayor HPRL⁹.

En cambio, se ha visto que la *olanzapina* y la *quetiapina* no aumentan la PRL (10-40%) o lo hacen de forma transitoria y leve (entre las semanas 2 y 6 en el caso de la *olanzapina*) en adultos^{9,29} por lo que se consideran AP *prolactin-sparing* (PRL-sparing) junto al resto de los AP atípicos. Aún así, una elevación modesta de PRL puede persistir en casos de tratamientos prolongados con *olanzapina*. Hay estudios que han demostrado que la elevación de PRL se relaciona con la dosis³⁷ y alcanza más del 50% de prevalencia con dosis mayores de 30 mg/d^{11,38}. La *quetiapina*, al tener mayor afinidad para receptores 5-HT_{2A} que para D₂ y siendo la unión a estos transitoria, solo eleva la PRL de forma temporal y poco significativa en todo su rango de dosis, incluso se ha observado que disminuye los niveles de PRL tras cambiarla por otro AP. La *clozapina* ejerce una débil unión con los receptores D₂ y por tanto aumenta la PRL en menos de un 5% y de forma transitoria, poco significativa y con poca repercusión sintomática^{6,23,39}. Como la *quetiapina*, en algunos casos se ha descrito que reduce los niveles de PRL al sustituir a otro AP⁴⁰.

El *aripiprazol* se asocia a una baja prevalencia de HPRL (3-5%)^{23,41}. En monoterapia, debido a su agonismo parcial sobre D₂ y a que esta unión se hace de forma prolongada, se ha visto que hace incluso disminuir la prolactinemia hasta valores inferiores a la normalidad³⁶. Con la *ziprasidona* hay menos estudios debido a su menor disponibilidad, pero lo que se ha observado son elevaciones transitorias de PRL tras pocas horas de su administración²⁸ volviendo a la normalidad tras estabilizar la dosis de fármaco⁴².

Cuando se combinan AP típicos y atípicos, el efecto del típico sobre la PRL suele predominar sobre el atípico. Solo en el caso del *aripiprazol*, el tratamiento concomitante puede corregir los niveles de PRL y reducir los síntomas sin la necesidad de suspender el otro fármaco^{36,43}.

Efectos clínicos de la hiperprolactinemia por uso de fármacos antipsicóticos

Efectos reproductivos en mujeres

Los niveles elevados de PRL tienen un efecto inhibitorio sobre la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina a nivel hipotalámico, que se traduce en una disminución de hormona luteinizante (LH) a nivel hipofisario y disfunción gonadal secundaria²⁸. En mujeres, la PRL también bloquea el feedback positivo del estradiol sobre la secreción de LH por lo que niveles circulantes de HPRL pueden reducir los niveles hormonales sexuales. A nivel reproductivo la HPRL en mujeres puede producir^{5,19,44}:

- *Galactorrea* en un 5-19% de casos²⁸, más frecuente en mujeres en edad reproductiva y con hijos⁴⁵. Probablemente está causada por una acción directa de la PRL sobre el tejido mamario y no a través de hipostrogenismo.
- *Irregularidad menstrual* (oligomenorrea o amenorrea [40-50%]). En estos casos se suelen encontrar niveles de estradiol séricos en rango posmenopáusico¹⁶. Se han hallado prevalencias elevadas de irregularidad menstrual e HPRL especialmente en tratamiento con risperidona (56%) y AP convencionales (41%)¹⁹.
- *Infertilidad secundaria* a amenorrea, oligomenorrea o ciclos anovulatorios.
- *Hirsutismo y acné*.

No hay una cifra determinada de PRL que haga suprimir el eje gonadal, pero los niveles que exceden el doble de los valores normales lo suelen producir¹⁵. Estudios observacionales han establecido que un 30-50% de mujeres premenopáusicas con HPRL inducida por AP presentan niveles estrogénicos en rango posmenopáusico, relacionándose PRL y hormonas reproductivas de forma significativamente negativa^{19,22}. Aún así la relación entre HPRL y descenso de hormonas sexuales no es tan clara. Otros estudios han encontrado valores significativos de HPRL y síntomas reproductivos (en contexto de tratamiento con risperidona), pero sin relación con niveles de LH, FSH, estrógenos o testosterona³⁹, o mayores niveles de prolactinemia en mujeres tratadas con AP *PRL-raising* pero sin encontrar diferencias en alteraciones estrogénicas o menstruales⁴⁶.

Efectos reproductivos en hombres

La HPRL en hombres también causa hipogonadismo hipogonadotropeo, con disminución de la secreción de testosterona sin aumento de niveles de LH. Aún así, la relación entre los niveles de PRL y de testosterona circulantes no parece tener una relación tan directa como en el caso de las mujeres²² aunque también ha sido menos investigada. Pueden presentar:

- *Infertilidad* por hipoespermatozoides.
- *Ginecomastia*, en el 1-2% de los casos⁶ y más común con risperidona³⁶.
- *Galactorrea* raramente, ya que es más frecuente en mujeres⁴⁷.
- *Descenso de masa muscular y vello corporal*.

Efectos sexuales

La disfunción sexual (DS) se ha descrito en un 30-60% de los pacientes en tratamiento AP⁴⁸ y se relaciona con peor calidad de vida y menor satisfacción con el grado de disfrute vital⁴⁹. En mujeres puede comportar disminución de la libido, atrofia de la mucosa vaginal y uretral, dispareunia y disminución de lubricación vaginal (30-52%). En hombres, disminución de la libido y disfunción eréctil y eyaculatoria (45-68%)⁴⁸.

Los AP aripiprazol y quetiapina son los que suelen producir mejor DS, seguidos de la ziprasidona y la clozapina, siendo la olanzapina, AP convencionales y risperidona (hasta un 60%) los más asociados a DS^{31,50-54}.

Hay que tener en cuenta que la DS es probablemente multifactorial interviniendo los síntomas de la propia patología (tanto positivos y negativos como cognitivos y afectivos)⁵⁵, el impacto social, los efectos de la medicación (sedativos, anticolinérgicos, antiadrenérgicos) y el uso de alcohol, además de la HPRL, que debe considerarse solo como un mecanismo potencial⁹.

La relación causal entre HPRL y DS es una cuestión controvertida puesto que estudios realizados al respecto ofrecen resultados divergentes⁵⁶. Entre los estudios que no han encontrado relación destaca el realizado recientemente por Kikuchi et al.⁵⁷, con prevalencias de DS del 66,7% de hombres y del 79,5% de mujeres con esquizofrenia, pero sin encontrar relación significativa entre DS y HPRL. Howes et al.⁵⁸ encontraron prevalencia elevada de hipogonadismo y DS en pacientes con psicosis pero tampoco hallaron relación con PRL.

En cambio, otros grupos como los liderados por Knegtering⁵⁹, Kinon⁶⁰ y Rettenbacher⁶¹ sí que encontraron relación entre DS e HPRL. También Knegtering et al., en un estudio posterior⁶² con 264 pacientes, encontraron que los que recibían tratamiento AP *PRL-raising* presentaban mayor DS que los de AP *PRL-sparing*, y que un 40% de los casos de DS era atribuible a las propiedades hiperprolactinémicas de los AP. Liu-Seifert et al.⁵¹ también encontraron correlación positiva entre PRL y afectación del interés sexual, aunque solo en las mujeres, sugiriendo que en los hombres la DS iría mediada por niveles bajos de testosterona.

También la relación entre género y efectos secundarios es controvertida. Según varios autores⁶³⁻⁶⁵, la DS es más prevalente, severa y peor tolerada con AP que con clozapina y haloperidol. Otros^{57,58,66} concluyen que son las mujeres las más proclives a desarrollar DS, en parte por presentar de base niveles de PRL superiores a los hombres.

En cualquier caso, la prevalencia de DS en esquizofrenia no está suficientemente descrita por el momento al no ser una exploración clínica sistemática⁹ y haber sido más estudiada en hombres que en mujeres⁶⁷. Estudios basados en la referencia espontánea de los pacientes aportan una estimación significativamente menor que aquellos que realizan preguntas específicas sobre la DS (prevalencias de <10% versus 30-60%)^{44,63,68}.

Osteopenia y osteoporosis

La afectación de la densidad mineral ósea (DMO) y las fracturas óseas que conlleva son una causa importante de morbimortalidad en pacientes con esquizofrenia⁶⁹.

Los estrógenos tienen un papel clave en la regulación de la formación y reabsorción óseas y, en casos de hipogonadismo mantenido, se produce pérdida de tejido óseo, especialmente de hueso

trabecular. También se ha descrito que la PRL tiene un efecto directo sobre los osteoblastos a través de receptores de PRL presentes en estas células, reduciendo de la misma manera la mineralización ósea independientemente de las hormonas gonadales⁷⁰.

Ya se dispone de suficiente evidencia para atribuir afectación de DMO a la HPRL causada por prolactinomas⁶, y estudios recientes han demostrado que un proceso patofisiológico similar tiene lugar en HPRL por AP⁷¹. En estudios con roedores, se ha demostrado que tratamientos crónicos con AP típicos (haloperidol y clorpromazina)⁷² y clozapina⁷³ inducen HPRL y pérdida de hueso trabecular.

La osteoporosis se define como una 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 fractura⁷⁴. Se ha estimado que, en los puntos más vulnerables del esqueleto, con cada desviación estándar descendida aproximadamente se dobla el riesgo de fractura.

Periodos relativamente cortos de HPRL ya pueden tener efectos adversos significativos a nivel densitométrico, pudiéndose iniciar osteopenia u osteoporosis a partir de los 8 años de tratamiento AP, especialmente en mujeres jóvenes^{9,75}. En caso de tratamiento AP a largo plazo, se ha observado reducción de la DMO con un 57% de los hombres y un 32% de las mujeres⁷⁶, relacionada con la dosis y la duración del tratamiento y con hipogonadismo^{71,76}. Un amplio análisis caso-control⁷⁷ realizado en el Reino Unido mostró un riesgo de fractura de cadera 2,6 veces más alto en pacientes que tomaban tratamiento elevador de la PRL comparado con la población general, en ambos sexos.

Otros estudios no han hallado relación entre PRL o niveles de hormonas sexuales y descenso de DMO^{78,79}, sugiriendo mayor participación de otros factores de riesgo de fractura en esquizofrenia^{81,82} concluyen que estos pacientes sí presentan menor DMO que la población general y que esta se relaciona significativamente con HPRL.

Otros factores que contribuyen a la desmineralización ósea y que pueden ser más frecuentes en esquizofrenia deben también considerarse a la hora de evaluar la DMO e idear un plan de tratamiento y prevención. Estos factores son: dieta pobre en calorías, vitamina D y calcio, falta de exposición solar, bajo peso, uso de tabaco y alcohol, exceso de cafeína, sedentarismo, hipercortisolismo, diabetes, polidipsia, alteraciones tiroideas y fármacos como los corticoides o anticonvulsivantes^{81,83}. También pueden contribuir la sedación, mareo o hipotensión ortostática causados por estos fármacos, potenciando el riesgo de caídas accidentales.

Carcinogénesis

La HPRL se ha relacionado con depresión inmunológica, bien mediada de forma humoral bien celular⁸⁴, mediante estudios realizados básicamente en roedores²⁸. Se conoce que la PRL también se produce a nivel local por células cancerosas, estimulando la proliferación y mitogénesis y suprimiendo la apoptosis en mama y próstata.

Actualmente se sugiere que una elevación prolongada de PRL puede predisponer a un riesgo aumentado de *cáncer de mama* y probablemente de *próstata*⁸⁵. En mujeres con esquizofrenia se ha reportado un incremento del riesgo de cáncer de mama del 52%⁸⁶ y en el caso de tratamiento con AP *PRL-raising* del 16%⁸⁷, relacionándose el riesgo con las dosis acumuladas del fármaco. Aunque se requieren más estudios clínicos de este apartado, los datos publicados hasta ahora sugieren que se ha de considerar la HPRL posible factor de riesgo de cáncer de mama y sopesar el tratamiento en pacientes con otros factores de riesgo presentes⁶ así como asegurar que la paciente realice los controles preventivos adecuados^{84,88}.

También se ha relacionado el uso de AP con un mayor riesgo de *cáncer de endometrio* en mujeres premenopáusicas⁸⁹.

Se ha sugerido asimismo una correlación entre antagonismo potente de receptores D2 y riesgo de *carcinogénesis pituitaria*⁹⁰, en especial por risperidona. Otros grupos han presentado también casos de HPRL con desarrollo de prolactinomas en pacientes tratados con amisulpride^{91,92}. McCarren et al.⁹³ recientemente han presentado estudios retrospectivos en los que no se evidenciaba mayor riesgo de tumores pituitarios por el uso de risperidona y se ha sugerido un posible sesgo por mayor estudio y diagnóstico de adenomas pituitarios en estos pacientes^{94,95}.

Enfermedades cardiovasculares

Un estado de hipotestrogenismo inducido puede alterar los efectos protectores de los estrógenos sobre la arteriosclerosis, la hipertensión y los niveles de colesterol y triglicéridos⁸⁴. Hay fármacos AP que se han visto relacionados con mayor incidencia de tromboembolismo venoso, como clozapina, olanzapina y AP convencionales de baja potencia. Puede que la HPRL influya en su patogénesis, entre otros factores (aumento de peso, sedación, alargamiento de agregación plaquetaria, aumento de anticuerpos antifosfolípido, hiperhomocisteinemia), algunos de ellos comunes en la esquizofrenia^{96,97}.

Aumento del riesgo de discinesia tardía

Hay pocos estudios publicados al respecto. Se ha sugerido que la discinesia tardía y la HPRL inducida por AP pueden tener mecanismos patológicos comunes relacionados con las vías dopaminérgicas. Se ha observado asociación entre discinesia tardía y alteraciones sexuales en pacientes con esquizofrenia⁹⁸.

Manejo de la hiperprolactinemia por uso de fármacos antipsicóticos

Al iniciar un tratamiento AP se debe tener en cuenta la posibilidad de desarrollo de HPRL y valorar el riesgo-beneficio de introducir dicho fármaco, como ya se realiza con otros efectos secundarios como los metabólicos o los extrapiramidales⁹⁹. Según las guías NICE de 2009, los pacientes consideran como efectos secundarios más perturbadores, en este orden, los síntomas extrapiramidales, el aumento de peso, los efectos sexuales y la sedación¹⁰⁰, y se ha llegado a observar¹⁰¹ que la impotencia sexual como efecto adverso se valoraba por los pacientes como más molesto que los propios síntomas psiquiátricos. Este hecho contribuye a forma significativa a una falta de adherencia terapéutica⁶, dificultando un tratamiento que se prevé a largo plazo⁸.

Las guías de manejo de la HPRL por uso de AP presentan diferencias significativas entre ediciones y países¹⁰². Actualmente las guías Maudsley son las únicas que recomiendan determinaciones de prolactinemia previas al inicio de tratamiento AP con amisulpride, olanzapina, risperidona y zotepina¹⁰², y las guías NICE lo recomiendan en caso de niños y adolescentes¹⁰³. Pevler et al.¹⁰⁴ recomiendan también al inicio de tratamiento (junto con una evaluación del estado metabólico y cardiovascular), a los 3 meses de tratamiento a dosis estables y a los 3 meses tras cualquier aumento de dosis o fármaco (especialmente en el caso de APs *PRL-raising*). Posteriormente no se recomienda monitorizar la PRL si esta presenta valores normales a menos que el paciente tenga síntomas.

El actual consenso sobre la física del paciente con esquizofrenia reactualizado en España¹⁰⁵ recomienda determinar la prolactinemia anualmente si el fármaco es un inductor potencial de HPRL (amisulpride, risperidona, etc.) y siempre que exista galactorrea. Las guías americanas como las redactadas por el APA o las Guías de Mount Sinai^{3,106}, por el contrario, solo recomiendan

explorar posibles síntomas antes de iniciar tratamiento, durante el seguimiento y anual, y determinar PRL en su caso y según la consideración del terapeuta.

En todo caso, ante un paciente en tratamiento AP con síntomas de HPRL (en especial amenorrea, galactorrea, disminución de la libido e impotencia)³⁶, todas las guías coinciden en que se deben solicitar niveles de prolactinemia. En caso de resultar elevados de forma leve o moderada, se recomienda una prueba para poder excluir elevaciones fisiológicas y ya en esta segunda puntuación solicitar también hormonas sexuales. En caso de confirmarse HPRL, antes de asegurar que el fármaco AP es la causa, hay que considerar siempre otras causas médicas (detalladas en la tabla 1). Hay autores que sugieren repetir la analítica tras 72 h de haber retirado la medicación AP pero esta práctica no se realiza por el riesgo de descompensación psicótica¹⁰⁴.

Para atribuir HPRL a un fármaco no podemos ayudar de la temporalidad entre su instauración y la aparición de los síntomas, que será sugestiva de causa iatrogénica, aunque puede que los síntomas aparezcan tras un periodo largo de tratamiento AP a dosis estable⁵. También el grado de HPRL nos puede guiar hacia una etiología u otra: habitualmente, los AP elevan la PRL hasta unas 3.000 mU/L (140 ng/ml). En ausencia de lactancia o embarazo, niveles superiores a esta cifra sugieren presencia de microprolactinoma o adenoma no funcionante, y niveles > 4.500 mU/L (210 ng/ml) de prolactinoma, por lo que en estos casos estará indicada una RMN y derivación a endocrinología¹⁰⁷. En caso de mujeres con HPRL y amenorrea mantenidas en los últimos 6 meses, menopausia precoz, mayores de 65 años, hipogonadismo o fracturas previas, se recomienda realizar una densitometría ósea para evaluar osteopenia u osteoporosis¹⁰⁴.

En todo caso, antes de comenzar con un AP se deberían tener en cuenta efectos adversos (DS, irregularidad menstrual o menopausia, galactorrea), antecedentes de cáncer de mama, de próstata o prolactinomas, osteoporosis, fracturas óseas, y valorar si el paciente ha alcanzado su pico de masa ósea¹⁰⁴. Siempre el análisis riesgo-beneficio de HPRL inducida por AP depende de la evaluación del paciente de forma individual, debiendo estar el mismo paciente informado y asesorado y participando en la toma de decisiones^{99,107}.

Propuestas de tratamiento de hiperprolactinemia

Se recomienda plantear tratamiento en caso de síntomas molestos o graves de HPRL o si se espera un tratamiento prolongado con un fármaco causante de HPRL significativa⁶. Las intervenciones que se han propuesto hasta el momento son las siguientes^{16,22,108}:

- Reducir la dosis de AP. Es una opción sencilla aunque con riesgo de recaída y sin total garantía de su efectividad.
- Cambiar a un AP *PRL-sparing*. Es útil para disminuir los niveles de PRL¹¹ y puede mejorar algunos síntomas sexuales o reproductivos^{16,60}, aunque las recomendaciones de la *British Association of Psychopharmacology*¹⁰⁹ advierten del riesgo de producir otros efectos secundarios con el nuevo AP y de la variabilidad genética propia y de la enfermedad a haber producido el incremento de PRL. Se recomienda principalmente cambiar a aripiprazol y quetiapina, y a olanzapina como opción secundaria¹¹⁰.
- Cambiar o añadir aripiprazol. El aripiprazol puede corregir la hiposeguridad dopaminérgica de forma segura por otros AP¹¹ y añadirlo este efecto ya se produce a dosis bajas de aripiprazol (3 mg/d), alcanzando máximo efecto a dosis de 6 mg/d¹¹². También se ha estudiado añadir o cambiar a aripiprazol en caso de DS, con buen resultado¹¹³⁻¹¹⁶.

- Tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos y progestágenos. Recomendado cuando no son posibles las intervenciones anteriores, se han descartado causas centrales de HPRL y se desea tratar síntomas de hipoestrogenismo.
- Usar un agonista dopaminérgico. La bromocriptina se ha utilizado de forma efectiva en casos de amenorrea, galactorrea e impotencia a dosis de 5 a 7,5 mg diarios y se ha observado que su administración es segura sin exacerbar síntomas de hiperprolactinemia¹¹⁷. La cabergolina a dosis de 0,125-0,250 mg por semana también ha demostrado ser efectiva para normalizar la PRL, mejorar la sintomatología sexual y al parecer sin empeoramiento de los síntomas psicóticos^{11,118}. Aún así existen comunicaciones de casos acerca de la tendencia de la bromocriptina y la cabergolina a exacerbar los síntomas psicóticos^{16,119}, concretamente al añadir cabergolina a risperidona y fluoxetina y a amisulpride, sugiriendo la necesidad de iniciarlas de forma lenta y con estrecha monitorización.

Conclusiones

Mediante esta revisión se ha pretendido aportar un conocimiento general de los efectos de la HPRL, por ser estos altamente comunes, poco explorados en la práctica clínica diaria y con repercusiones en la salud física y mental y en la calidad de vida de estos pacientes. Puesto que la HPRL ya no es un efecto inevitable de los AP como se consideraba anteriormente, tenemos la oportunidad de poder escoger de forma individualizada el AP y de poder informar al paciente de los posibles efectos secundarios para facilitar la comunicación de estos y así minimizar abandonos del tratamiento. La monitorización de la prolactinemia debería ser parte de la práctica clínica diaria por los efectos secundarios tanto a corto como a largo plazo que en el momento podrían ser silentes. Para ello sería importante disponer de guías más claras y concretas para su monitorización con propuestas de actuación en los casos que se requiera.

Consideramos finalmente que no disponemos aún de suficiente evidencia para conocer el verdadero alcance de los efectos de la HPRL, en especial aquellos relacionados con la reproducción, la mineralización ósea y la carcinogénesis. Vemos necesario un mayor estudio en este campo para ello así como para determinar la efectividad de los tratamientos y la necesidad de involucrar otras disciplinas y estudios complementarios en nuestra práctica clínica.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no existe ningún conflicto de intereses

Bibliografía

1. Heald A. Physical health in schizophrenia: A challenge for antipsychotic therapy. *Eur Psychiatry*. 2010;25 Suppl 2:S6-11.
2. Osborn DP, Levy G, Nazareth I, Petersen I, Islam A, King MB. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:242-9.
3. Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1334-49.
4. Dossbach M, Hodge A, Anders M, Molnar B, Peciukaitiene D, Krupka-Matuszczyk I, et al. Prevalence of sexual dysfunction in patients with schizophrenia: International variation and underestimation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005;8:195-201.
5. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: Mechanisms, clinical features and management. *Drugs*. 2004;64:2291-314.
6. Byerly M, Suppes T, Tran QV, Baker RA. Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: Recent developments and current perspectives. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27:639-61.
7. Pritchard RG. Prolactin and antipsychotic medications: Mechanism of action. *Schizophr Res*. 1999;35 Suppl:S67-73.
8. Wieck A, Haddad PM. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: Pathophysiology, severity and consequences. Selective literature review. *Br J Psychiatry*. 2003;182:199-204.
9. Bushe CJ, Bradley A, Pendlebury J. A review of hyperprolactinaemia and severe mental illness: Are there implications for clinical biochemistry? *Ann Clin Biochem*. 2010;47(Pt 4):292-300.
10. Coker F, Taylor D. Antidepressant-induced hyperprolactinaemia: Incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs*. 2010;24:563-74.
11. Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropic drugs—a review. *Hum Psychopharmacol*. 2010;25:281-97.
12. Molitch ME. Drugs and prolactin. *Pituitary*. 2008;11:209-18.
13. La Torre D, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3:929-51.
14. Hummer M, Huber J. Hyperprolactinaemia and antipsychotic therapy in schizophrenia. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:189-97.
15. Serri O, Chirk CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ*. 2003;169:575-81.
16. Inder WJ, Castle D. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011;45:830-7.
17. Arakawa R, Okumura M, Ito H, Takano A, Takahashi H, Takano H, et al. Positron emission tomography measurement of dopamine D(2) receptor occupancy in the pituitary and cerebral cortex: Relation to antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:1131-7.
18. Marken PA, Haykal RF, Fisher JN. Management of psychotropic-induced hyperprolactinemia. *Clin Pharm*. 1992;11:851-6.
19. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: Characterization across comparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28 Suppl 2:69-82.
20. Meltzer HY, Busch D. Serum prolactin response to chlorpromazine and psychopathology in schizophrenia: Implications for the dopamine hypothesis. *Psychiatry Res*. 1983;9:285-99.
21. 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;19:57-61.
22. 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;22:109-14.
23. Bushe C, Shaw M, Peveler RC. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia. *J Psychopharmacol*. 2008;22 2 Suppl:46-55.
24. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28 Suppl 2:55-68.
25. Montgomery J, Winterbottom E, Jossani M, Kohegyi E, Fulmer J, Seamonds B, et al. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenia: Association with typical and atypical antipsychotic treatment. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:1491-8.
26. Bushe C, Yeomans D, Floyd T, Smith SM. Categorical prevalence and severity of hyperprolactinaemia in two UK cohorts of patients with severe mental illness during treatment with antipsychotics. *J Psychopharmacol*. 2008;22 2 Suppl:56-62.
27. Melkersson KI, Hulting L, Rane AJ. Dose requirement and prolactin elevation of antipsychotics in male and female patients with schizophrenia or related psychoses. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;51:317-24.
28. Meaney AM, O'Keane V. Prolactin and schizophrenia: Clinical consequences of hyperprolactinaemia. *Life Sci*. 2002;71:979-92.
29. Crawford AM, Beasley Jr CM, Tollefson GD. The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations. *Schizophr Res*. 1997;26:41-54.
30. Goodnick PJ, Rodriguez L, Santana O. Antipsychotics: Impact on prolactin levels. *Expert Opin Pharmacother*. 2002;3:1381-91.
31. Baggaley M. Sexual dysfunction in schizophrenia: Focus on recent evidence. *Hum Psychopharmacol*. 2008;23:201-9.
32. Fitzgerald P, Dinan TG. Prolactin and dopamine: What is the connection? A review article. *J Psychopharmacol*. 2008;22 2 Suppl:12-9.
33. Kim EY, Kim SH, Lee NY, Jung DC, Kim YS, Ahn YM. Relationship between prolactin levels and subjective endocrine-related adverse effects in patients with schizophrenia receiving long-term treatment with amisulpride. *Pharmacopsychiatry*. 2012;45:57-63.
34. Holt RI, Peveler RC. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: Mechanisms, consequences and management. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74:141-7.
35. Schooler N, Rabinowitz J, Davidson M, Emsley R, Harvey PD, Kopala L, et al. Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: A long-term randomized trial. *Am J Psychiatry*. 2005;162:947-53.
36. Cookson J, Hodgson R, Wildgust HJ. Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: A review and lessons for treatment of early psychosis. *J Psychopharmacol*. 2012;26 5 Suppl:42-51.
37. 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;29:278-83.
38. Kinon BJ, Volavka J, Stauffer V, Edwards SE, Liu-Seifert H, Chen L, et al. Standard and higher dose of olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: A randomized, double-blind, fixed-dose study. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28:392-400.

39. Melkersson K. Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:761–7.
40. Volavka J, Czobor P, Cooper TB, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, et al. Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:57–61.
41. Stip E, Tourjman V. Aripiprazole in schizophrenia and schizoaffective disorder: A review. *Clin Ther.* 2010;32 Suppl 1:S3–20.
42. Goff DC, Posever T, Herz L, Simmons J, Klettli N, Lapiere K, et al. An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 1998;18:296–304.
43. Gallego JA, Nielsen J, de Hert M, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11:527–42.
44. Knegtering H, van der Moolen AE, Castelein S, Kluiters R, van den Bosch RJ. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28 Suppl 2:109–23.
45. Windgassen K, Wesseloend S, Schulze Monking H. Galactorrhea and hyperprolactinemia in schizophrenic patients on neuroleptics: Frequency and etiology. *Neuropsychobiology.* 1996;33:142–6.
46. Canuso CM, Goldstein JM, Wojcik J, Dawson R, Brandman D, Klibanski A, et al. Antipsychotic medication, prolactin elevation, and ovarian function in women with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatry Res.* 2002;111:11–20.
47. Kaneda Y, Fujii A, Yamaoka T, Morimoto T, Nagamine I. Neither gynecomastia nor galactorrhea is a common side effect of neuroleptics in male patients. *Neuro Endocrinol Lett.* 2000;21:447–51.
48. Smith SM, O'Keane V, Murray R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *Br J Psychiatry.* 2002;181:49–55.
49. Olsson M, Uttaro T, Carson WH, Tafesse E. Male sexual dysfunction and quality of life in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:331–8.
50. Serretti A, Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011;26:130–40.
51. 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.
52. Bobes J, García-Portilla MP, Rejas J, Hernández G, García-García M, Rico-Villademoros F, et al. Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: The results of the EIRE study. *J Sex Marital Ther.* 2003;29:125–47.
53. Montejo González AL, Rico-Villademoros F, Tafalla M, Majadas S, Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. A 6-month prospective observational study on the effects of quetiapine on sexual functioning. *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25:533–8.
54. Montejo AL, Rico-Villademoros F, Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. Changes in sexual function for outpatients with schizophrenia or other psychotic disorders treated with ziprasidone in clinical practice settings: A 3-month prospective, observational study. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28:568–70.
55. Marques TR, Smith S, Bonaccorso S, Gaughran F, Koliakou A, Dazzan P, et al. Sexual dysfunction in people with prodromal or first-episode psychosis. *Br J Psychiatry.* 2012;201:131–6.
56. Malik P, Kemmler G, Hummer M, Riecher-Roessler A, Kahn RS, Fleischhacker WW, et al. Sexual dysfunction in first-episode schizophrenia patients: Results from European First Episode Schizophrenia Trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31:274–80.
57. Kikuchi T, Iwamoto K, Sasada K, Aleksic B, Yoshida K, Ozaki N. Sexual dysfunction and hyperprolactinemia in Japanese schizophrenic patients taking antipsychotics. *Prog Neuroendocrinol Biol Psychiatry.* 2012;37:26–32.
58. 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;68:361–7.
59. Knegtering H, Boks M, Blijd C, Castelein S, van den Bosch RJ, Versma D. A randomized open-label comparison of the impact of olanzapine versus risperidone on sexual functioning. *J Sex Marital Ther.* 2006;32:315–26.
60. 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;31:577–88.
61. Rettenbacher MA, Hoffer A, Ebenbichler C, Baumgartner S, Edlinger M, Engl J, et al. Prolactin levels and sexual adverse effects in patients with schizophrenia during antipsychotic treatment. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30:711–5.
62. 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;33:711–7.
63. Montejo AL, Majadas S, Rico-Villademoros F, Llorca G, de la Gandara J, Franco M, et al. Frequency of sexual dysfunction in patients with a psychotic disorder receiving antipsychotics. *J Sex Med.* 2010;7:3404–13.
64. Cutler AJ. Sexual dysfunction and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28 Suppl 1:69–82.
65. Hummer M, Kemmler G, Kurz M, Kurzthaler I, Oberbauer H, Fleischhacker WW. Sexual disturbances during clozapine and haloperidol treatment for schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1999;156:631–3.
66. Seeman MV. Secondary effects of antipsychotics: Women at greater risk than men. *Schizophr Bull.* 2009;35:937–48.
67. Halbreich U, Kahn LS. Hormonal aspects of schizophrenias: An overview. *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28 Suppl 2:1–16.
68. Smith SM. The impact of hyperprolactinemia on sexual function in patients with psychosis. *J Psychopharmacol (Oxford).* 2008;22 2 Suppl:63–9.
69. Stubbs B. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia: Considerations in relation to bone mineral density. *J Psychiatr Ment Health Nurs.* 2009;16:838–42.
70. Abraham G, Halbreich U, Friedman RH, Joshi RC. Bone mineral density and prolactin associations in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003;59:17–8.
71. O'Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol.* 2008;22 2 Suppl:70–5.
72. Kunimatsu T, Kimura J, Funabashi H, Inoue T, Seki T. The antipsychotic haloperidol and chlorpromazine increase bone metabolism and induce osteopenia in female rats. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2010;58:360–8.
73. Costa JL, Smith G, Watson M, Lin JM, Callon K, Gamble G, et al. The atypical anti-psychotic clozapine decreases bone mass in rats in vivo. *Schizophr Res.* 2011;126:291–7.
74. Kanis JA, WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a WHO report. *Osteoporos Int.* 1994;4:368–81.
75. O'Keane V, Meaney AM. Antipsychotic drugs: A new risk factor for osteoporosis in young women with schizophrenia? *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25:26–31.
76. 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;184:503–8.
77. Howard L, Kirkwood G, Leese M. Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2007;190:129–34.
78. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Fujii A, Saito M, Sato Y, Nakagami T, et al. No association between bone mass and prolactin levels among patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol.* 2011;26:596–601.
79. Howes OD, Wheeler MJ, Meaney AM, O'Keane V, Fogelman I, Blake G, et al. Bone mineral density and its relationship to prolactin levels in patients taking antipsychotic treatment. *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25:259–61.
80. Lee TY, Chung MY, Chung HK, Choi JH, Kim TY, So HS. Bone density in chronic schizophrenia with long-term antipsychotic treatment: Preliminary study. *Psychiatry Investig.* 2010;7:278–84.
81. Kishimoto T, de Hert M, Carlson HE, Manu P, Correll CU. Osteoporosis and fracture risk in people with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry.* 2012;25:415–29.
82. Crews MPK, Howes OD. Is antipsychotic treatment low to bone mineral density and osteoporosis? A review of the evidence and the clinical implications. *Human Psychopharmacology.* 2012;27:15–23.
83. Javaid MK, Holt RI. Understanding osteoporosis. *J Psychopharmacol.* 2008;22 2 Suppl:38–45.
84. Halbreich U, Kahn LS. Hyperprolactinemia and schizophrenia: Mechanisms and clinical aspects. *J Psychiatr Pract.* 2003;9:344–53.
85. Harvey PW, Everett DJ, Springall CJ. Hyperprolactinemia as an adverse effect in regulatory and clinical toxicology: Role in breast and prostate cancer. *Hum Exp Toxicol.* 2006;25:395–404.
86. 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;64:1368–76.
87. 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;59:1147–54.
88. Seeman MV. Preventing breast cancer in women with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;123:107–17.
89. Yamazawa K, Matsui H, Seki K, Sekiya S. A case-control study of endometrial cancer after antipsychotics exposure in premenopausal women. *Oncology (Switzerland).* 2003;64:116–23.
90. Szarfman A, Tinning JM, Levine JG, Doraiswamy PM. Atypical antipsychotics and pituitary tumors: A pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy.* 2006;26:748–58.
91. Carroll RW, Christodoulou P, Baynes KC, Kahn DA. Hyperprolactinemia in a patient with a pituitary adenoma receiving antipsychotic drug therapy. *J Psychiatr Pract.* 2012;18:126–9.
92. Akkaya C, Kaya B, Kotan Z, Sarandal A, Ersoy C, Kirli S. Hyperprolactinemia and possibly related development of prolactinoma during amisulpride treatment: three cases. *J Psychopharmacol.* 2009;23:723–6.
93. 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;32:743–9.
94. Molitch ME. Atypical antipsychotics and pituitary tumors. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32:741–2.
95. Gianfrancesco FD, Pandina G, Mahmoud R, Wu J, Wang RH. Potential bias in testing for hyperprolactinemia and pituitary tumors in risperidone-treated patients: A hyper-based study. *Ann Gen Psychiatry.* 2009;8:5.
96. Jönsson AK, Spigset O, Hägg S. Venous thromboembolism in recipients of antipsychotics: Incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs.* 2012;26:649–62.
97. Hägg S, Jönsson AK, Spigset O. Risk of venous thromboembolism due to antipsychotic drug therapy. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8:537–47.

98. Tenback DE, van Harten PN, Slooff CJ, van Os J, SOHO Study Group. Tardive dyskinesia in schizophrenia is associated with prolactin-related sexual disturbances. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:1832–7.
99. Wildgust HJ, Kohen D. Impact of hyperprolactinaemia on the general health of patients with schizophrenia. *Mod Trends Pharmacopsychiatry*. 2009;26:116–28.
100. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care, March 2009, NICE clinical guideline 82, guidance.nice.org.uk/cg82. En prensa.
101. Finn SE, Bailey JM, Schultz RT, Faber S. Subjective utility ratings of neuroleptics in treating schizophrenia. *Psychol Med*. 1990;20:843–8.
102. Citrome L. Current guidelines and their recommendations for prolactin monitoring in psychosis. *J Psychopharmacol*. 2008;22 2 Suppl:90–7.
103. Antipsychotics and hyperprolactinaemia in children and young people. Recognition and management, January 2013, NICE clinical guideline 155, guidance.nice.org.uk/cg155. En prensa.
104. Peveler RC, Branford D, Citrome L, Fitzgerald P, Harvey PW, Holt RI, et al. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: Clinical recommendations. *J Psychopharmacol*. 2008;22 2 Suppl:98–103.
105. Bobes-García J, Saiz-Ruiz J, Bernardo-Arroyo M, Caballero-Martínez F, Gilaberte-Asín I, Ciudad-Herrera A, Delphi consensus on the physical health of patients with schizophrenia: Evaluation of the recommendations of the Spanish Societies of Psychiatry and Biological Psychiatry by a panel of experts. *Actas Esp Psiquiatr*. 2012;40:114–28.
106. 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;161 2 Suppl:1–56.
107. Walters J, Jones I. Clinical questions and uncertainty—prolactin measurement in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *J Psychopharmacol*. 2008;22 2 Suppl:82–9.
108. De Berardis D, Acciavatti T, Campanella D, Serroni N, Olivieri L, Ranalli C, et al. Novel approaches in the treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia: The role of partial agonists of D2 dopaminergic receptors. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2010;4:230–40.
109. Barnes TR. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2011;25:567–620.
110. 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;4:150–68.
111. Shim JC, Shin JG, Kelly DL, Jung DU, Seo YS, Liu KH, et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: A placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1404–10.
112. Yasui-Furukori N, Furukori H, Sugawara N, Fujii A, Kaneko S. Dose-dependent effects of adjunctive treatment with aripiprazole for prolactinemia induced by risperidone in female patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30:596–9.
113. Jeong HG, Lee MS, Lee HY, Ko YH, Han C, Joe SH. Changes in sexual function and gonadal axis hormones after switching to aripiprazole in male schizophrenia patients: A prospective pilot study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012;27:177–83.
114. Montejo AL, Riesgo Y, Luque J, Barber I, Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. Observational, open-label, prospective multicenter study of sexual function in patients starting treatment with aripiprazole. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010;38:13–21.
115. Mir A, Shivakumar K, Williamson RJ, McAllister V, O'Keane V, Aitchison KJ. Change in sexual dysfunction with aripiprazole: A switching or add-on study. *J Psychopharmacol*. 2008;22:244–53.
116. Hanssens L, L'Italien G, Loze JY, Marcus RN, Pans M, Kerselaers W. The effect of antipsychotic medication on sexual function and serum prolactin levels in community-treated schizophrenic patients: Results from the Schizophrenia Trial of Aripiprazole (STAR) study (NCT00237913). *BMC Psychiatry*. 2008;8:95. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-244X-8-95>.
117. Lee MS, Song HC, An H, Yang J, Ko YH, Jung IK, et al. Effect of bromocriptine on antipsychotic drug-induced hyperprolactinemia: Eight-week randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;64:19–27.
118. Coronas R, Cobo J, Giménez-Palop O, Ortega E, Márquez M. Safety of cabergoline in the management of pituitary prolactin-induced symptoms with patients treated with atypical neuroleptics. *Current Drug Safety*. 2012;7:92–8.
119. Chang SC, Chen CH, Lu ML. Cabergoline-induced psychotic exacerbation in schizophrenia patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008;30:378–80.