

**HIPERPROLACTINEMIA SECUNDARIA A TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO: ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS DISPONIBLES**

Miguel Pascual Oliver, Marina García Rapún, Ángela González Maiso, Pamela Estefanía Paredes Carreño, Marina Romance Aladrén, Teresa Irene Díez Martín.

mpascualoliver@gmail.com

Hiperprolactinemia, antipsicóticos, tratamiento, aripiprazol, prolactina

RESUMEN

Los fármacos antipsicóticos, en especial su formulación depot, constituyen el tratamiento de primera línea para los diferentes trastornos psicóticos, ya que se han demostrado ser tremendamente eficaces en el control sintomático y mejoría en el pronóstico. Sin embargo, dependiendo del perfil de cada antipsicótico, no es infrecuente encontrar efectos secundarios, algunos de ellos que aparecen durante la evolución y cuando el paciente se encuentra libre de psicopatología. En esta comunicación nos servimos del caso clínico de una paciente que tras estabilización de un primer episodio psicótico grave, presenta una hiperprolactinemia con múltiples síntomas derivados, limitando su funcionalidad y poniendo en riesgo su adherencia al tratamiento antipsicótico. El objetivo es realizar un exhaustivo repaso de las causas y mecanismos de la hiperprolactinemia, los fármacos causantes, su asociación con estrés o cáncer de mama y los principales síntomas derivados. Además, mediante el análisis del consenso español sobre los riesgos y detección de la hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos y su comparación con otros extranjeros, se recogen las principales estrategias terapéuticas disponibles. En nuestra paciente, y ante el riesgo de recidiva psicótica, se añadió aripiprazol a su tratamiento habitual, consiguiendo disminución de los niveles de prolactina a rango de normalidad y desapareciendo casi en su totalidad los síntomas acompañantes. Como breve conclusión, creemos que en situaciones de hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos, es necesario realizar un análisis global (medico-psiquiátrico) para elegir la mejor opción terapéutica. En ocasiones basta con esperar o reducir dosis de antipsicótica, pero en otros casos es necesario cambiar de antipsicótico, añadir otros u otro tipo de fármacos como la cabergolina.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

HIPERPROLACTINEMIA SECUNDARIA A TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO: ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS DISPONIBLES

La introducción fármacos antipsicóticos (AP) ha representado un cambio muy positivo en el pronóstico de los trastornos psicóticos. Por ello, una vez demostrada su eficacia, se está investigando más en la seguridad y tolerabilidad de estos fármacos, promoviendo un mejor entendimiento de los diversos efectos adversos, su prevención y tratamiento. Uno de los efectos adversos más habituales es la elevación de la prolactina (PRL), que siendo muy prevalente no recibe la atención y manejo adecuados en la práctica clínica, como sí los reciben otros efectos secundarios como los extrapiramidales. La elevación de la PRL tiene una importante relevancia ya no solo por su afectación a nivel reproductivo y sexual sino por otras complicaciones médicas menos frecuentes, como la osteoporosis o la carcinogénesis. En esta comunicación se pretende hacer una revisión 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, a propósito de un caso reciente.

CASO CLÍNICO

S. es una paciente de 34 años, natural de Guinea Ecuatorial, que vino a España hace 10 años. Tras un breve periodo de 18 meses residiendo en Madrid en riesgo de exclusión social, se traslada a Zaragoza con la intención de establecerse y encontrar un empleo. En su país de origen tiene un hijo de 15 años, siete hermanos y a sus padres, ya ancianos. A los pocos meses de estar en Zaragoza conoce a quien es su pareja actual, el señor A., 38 años mayor que ella, con quien vivirá desde entonces. Plenamente integrada en su familia política, en los meses previos al ingreso trabaja con cuidadora de niños a tiempo parcial, habiendo desempeñado previamente otras ocupaciones (frutería, limpieza), también formativas (grado medio de administración, cursos de informática e inglés). No comorbilidad médica de interés. No hay antecedentes psiquiátricos familiares. No consumo de tóxicos. En agosto de 2017 comienzan los pródromos de psicosis: sensaciones extrañas en la casa, los vecinos de arriba caminan de la misma forma que lo hace ella, moviéndose por la habitaciones de manera idéntica. Si ella va al salón, ellos repiten el movimiento. Mueven los muebles para evitar que descanse y comienzan a mostrarse hoscos y huidizos en los rellanos, interpretado por S. como clara confirmación de estas maniobras contra ella. Su paranoidismo comienza a invadir también sus actividades fuera del hogar, donde no se siente segura, por lo que apenas sale. Comienza a no alimentarse por miedo a ser envenenada, invierte ritmos de sueño-vigilia y se producen conductas agresivas verbales y hacia objetos, por

HIPERPROLACTINEMIA SECUNDARIA A TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO: ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS DISPONIBLES

lo que finalmente es trasladada en ambulancia y en contra de su voluntad al hospital para valoración por psiquiatría.

El ingreso cursa de forma involuntaria, precisando los primeros días contención química intramuscular, y predominando la desorganización conductual. Se explora una ideación delirante de tipo paranoide-persecutorio, estructurada, donde los vecinos orquestan el complot contra ella, afirmando además la participación de su pareja, el psiquiatra de urgencias, varios jueces, e incluso el personal de la ambulancia.

Las pruebas complementarias incluyendo TAC craneal son negativas. Se instaura tratamiento con clopixon depot IM quincenal y olanzapina 10mg por la noche, cediendo en su totalidad la clínica psicótica por lo que se procede al alta.

Tras varios meses en seguimiento ambulatorio, se retira olanzapina oral, encontrándose la paciente estable y habiendo recuperado parte de actividad formativa y rutinas habituales. Tras 4 meses con clopixon depot IM, la paciente inicia amenorrea, situación que le preocupa especialmente y amenaza la adherencia a tratamiento. Los niveles PRL se encuentran en torno a 100 ng/ml durante los meses siguientes (al alta estaban en rango, tras las dos primeras dosis de depot), persistiendo amenorrea sin otros síntomas acompañantes. Se explica a S. que la amenorrea puede deberse al tratamiento a lo que responde que dejará de acudir a la administración del inyectable, ya que la menstruación es símbolo de fertilidad y ella tiene el deseo de volver a ser madre a medio plazo, sintiendo amenazado este plan. De forma pactada, convenimos en reducir progresivamente el tratamiento, ante la negativa de iniciar alternativas farmacológicas, hasta dosis de clopixon depot IM 1 ampolla mensual. Las cifras de PRL disminuyen a 30-40 ng/ml, sin bien persiste la amenorrea. Se añade aripiprazol 5mg de forma coadyuvante, cediendo amenorrea a los 40 días. En estos momentos la paciente se encuentra asintomática y sin efectos adversos reseñables, planteándonos a corto plazo cambio a aripiprazol depot para mantener monoterapia.

HIPERPROLACTINEMIA SECUNDARIA A TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO: ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS DISPONIBLES

MÉTODOS

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica a través de las diversas bases de datos (principalmente Medline) de los últimos 10 años, de varios estudios al respecto. Las palabras clave utilizadas han sido "antipsicóticos", "hiperprolactinemia", "aripiprazol" "tratamiento" "prolactina" y sus traducciones en inglés. Se han encontrado más de 200 resultados, de los cuales se revisan un total de 11, en especial los que componen la bibliografía.

PROLACTINA E HIPERPROLACTINEMIA

La prolactina es una hormona proteínica sintetizada y secretada por la hipófisis anterior. Presenta numerosas acciones, siendo su principal función la estimulación de la glándula mamaria durante la lactancia. La hiperprolactinemia (HPRL) es el aumento de los niveles de la hormona prolactina en sangre. La causa más frecuente de origen no tumoral se debe al uso de fármacos, en especial antipsicóticos (AP), ya que estos bloquean los receptores de dopamina, que es el neurotransmisor que regula la prolactina inhibiéndola.

CAUSAS DE HIPERPROLACTINEMIA

La PRL se secreta de forma pulsátil en forma de picos. Se eleva por la noche, alcanzando niveles máximos a primera hora de la mañana y también en situaciones de estrés y tras las comidas, el ejercicio físico o la manipulación mamaria. Los valores normales de PRL son de 3-30 ng/ml en mujeres en edad fértil y de 2-18 ng/ml en hombres. En mujeres, los valores de PRL son mayores durante la segunda mitad del ciclo menstrual y aumentan hasta 10-20 veces en el embarazo y lactancia. 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 farmacológicas (antipsicóticos, antidepresivos, antihipertensivos como metildopa y verapamilo, antieméticos dopaminérgicos como la domperidona, antagonistas H_2 como la ranitidina, anticonceptivos orales, tóxicos como la cocaína...) De todos ellos, los AP son los fármacos más relacionados con la HPRL. Entre las causas médicas se encuentran los trastornos primarios de la hipófisis (prolactinoma y silla turca vacía), trastornos hipotalámicos, enfermedad de Cushing, SOP, enfermedad renal crónica primaria o insuficiencia hepática grave.

HIPERPROLACTINEMIA SECUNDARIA A TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO: ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS DISPONIBLES

Hiperprolactinemia secundaria a antipsicóticos

Los AP actúan bloqueando los receptores D2 de la vía tubero-infundibular de la hipófisis provocando de esta manera un incremento de PRL proporcional a la ocupación de receptores. La elevación de la PRL se inicia pocas horas después del inicio del tratamiento y a las 3-9 semanas de tratamiento los niveles de PRL pueden llegar a superar hasta 10 veces los valores normales. 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. En el caso de AP depot, como es el caso de S., los niveles de PRL se suelen elevar a los 30-60 min de su administración y pueden tardar hasta 6 meses en normalizarse. Se ha observado una elevación de la PRL dosis-dependiente (en nuestra paciente disminuían los niveles al espaciar la administración). Además, la prevalencia de HPRL por AP es algo más frecuente en mujeres (entre un 15 y un 20% superior) a dosis equivalentes en comparación con los hombres.

Todos los AP pueden producir HPRL, aunque en diferente grado según su capacidad de bloqueo, su fijación a D2 y su interacción con otros receptores. Los AP típicos son los más relacionados con HPRL y junto a la risperidona y amisulpiride forman el grupo de los AP PRL-raising. Son antagonistas poco selectivos de los receptores de dopamina, afectando las 4 vías, y por ello produciendo HPRL de forma intensa. 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 D2, muy elevada y comparable con típicos en el caso de la risperidona y paliperidona, mientras que los AP que se disocian rápidamente del receptor D2 tienden a producir menor HPRL. También tiene relevancia la penetrancia de los AP a través de la barrera hematoencefálica: en el caso de la risperidona y el amisulpiride, 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 mayor HPRL. Así pues, amisulpiride, risperidona y paliperidona son los AP más propensos a causar HPRL (formando parte del grupo de AP PRL-raising). El amisulpiride es probablemente el AP con mayor potencial para elevar PRL, alcanzando hasta un 90% de prevalencia de HPRL. En cambio, se ha visto que la olanzapina y la quetiapina no aumentan la PRL o lo hacen de forma transitoria y leve por lo que se consideran AP 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 (sobre todo a dosis superiores a 30mg/día). La quetiapina, al tener mayor afinidad para receptores 5-HT2A 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. 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

HIPERPROLACTINEMIA SECUNDARIA A TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO: ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS DISPONIBLES

poca repercusión sintomática. El aripiprazol baja la prevalencia de HPRL. En monoterapia, debido a su agonismo parcial D2 y a que esta unión es duradera, se ha comprobado que disminuye la prolactinemia hasta valores inferiores a la normalidad (caso de nuestra paciente).

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 típico.

CLÍNICA DE HIPERPROLACTINEMIA POR USO DE ANTIPSICÓTICOS

Los principales son los efectos reproductivos en mujeres. La HPRL tiene un efecto inhibitorio sobre la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina a nivel hipotalámico, que se traduce en una disminución de LH y disfunción gonadal secundaria. También se reducen los niveles hormonales sexuales.

- Galactorrea (5-20%), más frecuente en mujeres en edad reproductiva y con hijos.
- Irregularidad menstrual (oligomenorrea o amenorrea 40-50%) e infertilidad
- Hirsutismo y acné.

La HPRL en hombres causa 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 mujeres.

- Infertilidad
- Ginecomastia y galactorrea (<1%)
- Descenso de masa muscular y vello corporal.

La disfunción sexual (DS) se ha descrito en un 30-60% de los pacientes en tratamiento AP. En mujeres se traduce en disminución de la libido, atrofia de la mucosa vaginal y dispareunia. En hombres, disminución de la libido y disfunción eréctil. Los AP aripiprazol y quetiapina son los que suelen producir menor disfunción. Hay que tener en cuenta que la DS es probablemente multifactorial interviniendo los síntomas de la propia patología, el impacto social, los efectos sedativos y anticolinérgicos de la medicación y el uso de tóxicos.

La afectación de la densidad mineral ósea (DMO) y las fracturas óseas que conlleva son una causa importante de morbimortalidad. Los estrógenos tienen un papel clave en la regulación de la

HIPERPROLACTINEMIA SECUNDARIA A TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO: ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS DISPONIBLES

formación y reabsorción óseas y, en casos de hipogonadismo mantenido, se produce pérdida de tejido óseo. Además la PRL tiene efecto directo sobre los osteoblastos, reduciendo la mineralización. 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 fractura. Se ha estimado que con cada desviación estándar descendida se dobla el riesgo de fractura. Periodos relativamente cortos de HPRL ya pueden tener efectos adversos significativos, pudiéndose iniciar osteoporosis a partir de los 8 años de tratamiento AP, especialmente en mujeres jóvenes. Los pacientes en tratamiento con AP presentan una DMO menor 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 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. También pueden contribuir la sedación, mareo o hipotensión ortostática causados por estos fármacos, potenciando el riesgo de caídas accidentales.

La PRL también se produce en 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.

Un estado de hipoestrogenismo inducido puede alterar los efectos protectores de los estrógenos sobre la arteriosclerosis, la hipertensión y los niveles de colesterol y triglicéridos.

MANEJO DE LA HIPERPROLACTINEMIA SECUNDARIA A FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

Los síntomas de HPRL conllevan una falta de adherencia terapéutica, dificultando un tratamiento que se prevé a largo plazo. Las guías de manejo de la HPRL por uso de AP presentan diferencias significativas entre ediciones y países. Actualmente las guías Maudsley son las únicas que recomiendan determinaciones de prolactinemia previas al inicio de tratamiento AP con amisulpiride, olanzapina y risperidona; y las guías NICE lo recomiendan en caso de niños y adolescentes. Posteriormente no se recomienda monitorizar la PRL si esta presenta valores normales a menos que el paciente tenga síntomas.

HIPERPROLACTINEMIA SECUNDARIA A TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO: ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS DISPONIBLES

En España se recomienda determinar la prolactinemia anualmente si el AP es un claro inductor PRL (risperidona) y siempre que existan síntomas claros. Las guías americanas solo recomiendan explorar posibles síntomas antes de iniciar tratamiento. En todo caso, ante un paciente en tratamiento AP con síntomas de HPRL, todas las guías coinciden en que se deben solicitar niveles de prolactinemia. En caso de niveles elevados de forma leve o moderada, se recomienda repetir la prueba para poder excluir elevaciones fisiológicas y ya en esta segunda determinación solicitar hormonas sexuales. En caso de confirmarse HPRL, antes de asegurar que el fármaco AP es la causa, hay que considerar siempre otras causas médicas antes comentadas. Una opción sería repetir la analítica tras 72 horas de haber retirado la medicación AP pero esta práctica no se realiza por el riesgo de descompensación. Además, el grado de HPRL nos puede ayudar con el diagnóstico: habitualmente, los AP elevan la PRL 140 ng/ml como máximo (100 ng/ml nuestra paciente). Si no existe lactancia o embarazo, niveles superiores a esta cifra sugieren un microprolactinoma o adenoma no funcionante, y niveles superiores a 210 ng/ml un prolactinoma, por lo que en estos casos estará indicada una RMN y derivación a endocrinología. En caso de mujeres con HPRL y amenorrea mantenida 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 osteoporosis.

PROPUESTAS DE TRATAMIENTO

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 significativa.

1. Reducir la dosis de AP. Es una opción sencilla aunque con riesgo de recaída y sin total garantía de su efectividad.
2. Cambiar a un AP PRL-sparing. Es útil para disminuir los niveles de PRL y puede mejorar algunos síntomas sexuales o reproductivos. Se recomienda principalmente cambiar a aripiprazol y quetiapina.
3. Cambiar o añadir aripiprazol. El aripiprazol puede corregir la hipoactividad dopaminérgica causada por otros AP. es seguro. En caso de añadirse ~ a risperidona este efecto ya se produce a dosis bajas de aripiprazol (3 mg/d), alcanzando máximo efecto a dosis de 6 mg/d.

HIPERPROLACTINEMIA SECUNDARIA A TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO: ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS DISPONIBLES

4. 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.
5. Usar un agonista dopaminérgico. La bromocriptina se ha utilizado de forma efectiva a dosis de 5 a 7,5 mg diarios y se ha observado que su administración es segura sin exacerbar síntomas psicóticos o extrapiramidales. La cabergolina a dosis de 0,125-0,250 mg por semana también ha demostrado ser efectiva para normalizar la PRL, sin empeoramiento de los síntomas psicóticos. Sin embargo hay casos descritos de descompensación psicótica.

CONCLUSIÓN

A partir de un caso concreto se ha pretendido conocer en profundidad la HPRL por AP, siendo un efecto adverso muy común y poco explorado en la práctica clínica diaria, a pesar de la repercusión en la calidad de vida y salud de los pacientes. tenemos la obligación de informar al paciente de los efectos secundarios más habituales y de elegir un tratamiento individualizado de los mismos, lo que mejorara la adherencia al mismo. A pesar de que no se dispone todavía de evidencias claras para conocer el verdadero alcance de los efectos de la HPRL y su génesis, si podemos llevar a cabo una monitorización y prevención de sus síntomas.

BIBLIOGRAFÍA

Garcia-Rizo, C., Fernandez-Egea, E., Oliveira, C., Justicia, A., Parellada, E., Bernardo, M., & Kirkpatrick, B. (2011). Prolactin concentrations in newly diagnosed, antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis. *Schizophrenia research*, 134(1), 16-9.

Montejo, AL., Arango, C., Bernardo, M., Carrasco, JL., et al. (2016). Consenso español sobre los riesgos y detección de la hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*. 9(3), 158-173.

Zhao, J., Song, X., Ai, X., Gu, X., Huang, G., Li, X., Pang, L., Ding, M., Ding, S., ... Lv, L. (2015). Adjunctive Aripiprazole Treatment for Risperidone-Induced Hyperprolactinemia: An 8-Week Randomized, Open-Label, Comparative Clinical Trial. *PloS one*, 10(10).