

Trabajo de Final de Grado. Grado en Medicina.

Aplicación de un Protocolo Asistencial en una Unidad de Salud Mental para la detección y manejo clínico de la HIPERPROLACTINEMIA SECUNDARIA AL USO DE ANTIPSIKÓTICOS.

Autora: Elena Morales Bacas.

Tutora: Dra. Sara García Chulbi.

**Unidad de Salud Mental Centro de Salud Illes Columbretes
Departamento de Salud de Castellón**

Fecha de elaboración: 27 de Marzo de 2018

Autora:

Elena Morales Bacas. Estudiante de 6º del Grado en Medicina, Universidad Jaime I.

Directora:

Sara García Chulbi. Médico adjunto de la Unidad de Salud Mental del Centro de Salud Illes Columbretes, Departamento de Salud de Castellón.



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

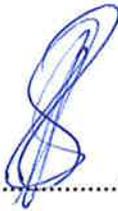
EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: APLICACIÓN DE UN PROTOCOLO ASISTENCIAL EN UNA UNIDAD DE SALUD MENTAL PARA LA DETECCIÓN Y EL MANEJO CLÍNICO DE LA HIPERPROLACTINEMIA SECUNDARIA AL USO DE ANTIPSICÓTICOS.

ALUMNO/A: ELENA MORALES BACAS.

DNI: 20910850-D.

PROFESOR/A TUTOR/A: SARA GARCÍA CHULBI.

Fdo (Tutor/a):  

COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPERPROLACTINEMIA SECUNDARIA A ANTIPSIKÓTICOS.

Sara García Chulbi, Elena Morales Bacas.

RESUMEN: La hiperprolactinemia es uno de los principales efectos adversos que padecen los pacientes con enfermedad mental grave en tratamiento con antipsicóticos. Amisulpride, risperidona y paliperidona son los fármacos que aumentan los niveles de prolactina con mayor frecuencia e intensidad, mientras que clozapina, quetiapina y aripiprazol han demostrado ser los más inocuos.

Las manifestaciones clínicas de esta alteración hormonal pueden aparecer tanto a corto, medio como a largo plazo. A corto plazo afecta a la función gonadal, sexual y a la mama. A largo plazo, aparecen complicaciones como osteoporosis. Todo ello puede repercutir sobre la adherencia terapéutica suponiendo un riesgo para la salud y funcionalidad de los pacientes.

En este Trabajo Final de Grado se ha desarrollado un protocolo de asistencia clínica dirigido a los pacientes que reciben tratamiento antipsicótico y siguen un control en la Unidad de Salud Mental del Centro de Salud Illes Columbretes. El principal objetivo es establecer la conducta adecuada para diagnosticar y tratar la hiperprolactinemia secundaria a la administración de antipsicóticos. Se ha realizado una revisión de la bibliografía actual para crear las correspondientes recomendaciones.

PALABRAS CLAVE: hiperprolactinemia, prolactina, antipsicóticos, diagnóstico, tratamiento, efectos adversos.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ANTIPSYCHOTICS INDUCED HYPERPROLACTINEMIA.

Sara García Chulbi, Elena Morales Bacas.

ABSTRACT: Hyperprolactinemia is one of the main adverse effects suffered by patients with severe mental illness treated with antipsychotics. Amisulpride, risperidone and paliperidone are the drugs that increase prolactin levels more frequently and intensely. Nevertheless, clozapine, quetiapine and aripiprazole have proven to be the most innocuous.

Symptoms of this hormonal alteration can appear in the short, medium and long term. Short term it affects gonadal, sexual and breast function. Long term, complications such as osteoporosis can appear. All this can have an impact on therapeutic adherence, posing a risk to the health and functionality of patients.

In this Final Degree Project has developed a clinical assistance protocol aimed at patients receiving antipsychotic treatment and follow a control in the Mental Health Unit of the Illes Columbretes Health Center. The main objective is to establish the appropriate behavior to diagnose and treat antipsychotic-induced hyperprolactinemia. A review of the current bibliography has been made to create the corresponding recommendations.

KEYWORDS: hyperprolactinemia, prolactin, antipsychotics, diagnosis, treatment, adverse effects.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ANTIPSYCHOTICS INDUCED HYPERPROLACTINEMIA.

Sara García Chulbi, Elena Morales Bacas.

EXTENDED SUMMARY.

Objectives.

The aim of this project has been to set out a protocol for medical assistance for the *Unidad de Salud Mental del Centro de Salud Illes Columbretes* (Castellón de la Plana, España). This protocol standardises the diagnosis and treatment of secondary hyperprolactinemia resulting from the administration of antipsychotic drugs.

Methodology/ procedures.

The steps which had to be taken in order to establish the protocol were decided at a meeting in September 2017. It began with a preliminary search through published sources such as UpToDate, Cochrane Library, PubMed, etc. A search was also undertaken of protocols and manuals used in leading relevant institutions (Sociedad Española de Endocrinología, Sociedad Española de Psiquiatría Biológica y Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria). The search was limited by the following criteria: papers published in English or Spanish within the last five years.

In October 2017, having reviewed and evaluated the search results, it was concluded that insufficient information had been gathered on the treatment of secondary hyperprolactinemia from the administration of antipsychotic drugs. For this reason the search through published sources was amplified. When this second phase of the search was concluded a selection was made of those publications which carried the greatest weight in prestige and in evidence on which to base the protocol.

The selected articles were then studied thoroughly so that conclusions could be drawn.

When the study was completed the protocol was written, with the conclusions being referenced to the appended bibliography. Furthermore, each conclusion was assigned a level of proof and a grade of strength of recommendation according to the Scale of the *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*.

Conclusions.

The most important conclusions about antipsychotic-induced hyperprolactinemia were the following:

- It is an adverse effect not often diagnosed.
- It is most frequent when antipsychotics of the first generation (clorpromazina, levomepromazina, haloperidol) and second generation (risperidone, paliperidone y amisulpride) are administered.
- The symptoms and complications can significantly harm the patient's quality of life and reduce the efficacy of treatment.

Results.

The result of this project has been the preparation of a health care protocol. The conclusions have been drawn from the careful study of the available bibliography.

The following is recommended for the diagnosis of secondary hyperprolactinemia from antipsychotics.

- Levels of prolactin in the blood exceeding 20 ng/mL in men and 25 ng/mL in non-pregnant women should be considered high.
- The levels of prolactin should be determined by venipuncture. This procedure should be carried out with the patient in repose and one hour after eating or waking up.
- To confirm the diagnosis: suspend the drug under suspicion and bring down the level of prolactin in the blood.
- If the treatment by antipsychotics cannot be interrupted, then a pituitary magnetic resonance or high-resolution TAC should be conducted to rule out brain damage.

Indications which lead us to suspect a hyperprolactinemia by antipsychotics are:

- ✓ The documented use of antipsychotics which have been shown to increase levels of prolactin: haloperidol, clorpromazina, levomepromazina, amisulpride, risperidone, etc.
- ✓ The beginning of symptoms after starting antipsychotic treatment or increasing the dosage.
- ✓ Absence of signs and symptoms of injury.
- ✓ PRL < 200 ng/mL.
- ✓ Other laboratory tests unaltered.

Finally, once the hyperprolactinemia from antipsychotics has been confirmed, treatment will be given to those cases where:

- Stress is induced in patients (for example sexual dysfunction).

- Amenorrhea in premenopausal patients.
- Increased risk of psychotic regress if the dose is reduced or the treatment changed.
- Foreseeable term for antipsychotic treatment.
- The degree of benefit gained by the patient from the antipsychotic.

If therapeutic intervention is decided upon the protocol contemplates the following options.

- Reduce the current dose of antipsychotics.
- Add aripiprazol (atypical antipsychotic capable of reducing the levels of PRL plasma).
- Substitute the current antipsychotic with one that saves on prolactin (aripiprazole, olanzapine, quetiapine o clozapine).
- Add an agonist D2.
- Add treatment with hormonal contraceptives.

The decision on any of these options must, in so far as is possible, be taken with regard to the clinical state and the wishes of the patient.

PRESENTACIÓN DEL PROTOCOLO AL SERVICIO.

La hiperprolactinemia es uno de los principales efectos adversos del tratamiento con antipsicóticos en pacientes que padecen enfermedades mentales graves. Su importancia radica tanto en la prevalencia como en las posibles consecuencias clínicas que pueden aparecer a corto y largo plazo.

Dada la importancia del tema, se ha decidido realizar un protocolo asistencial para la Unidad de Salud Mental del Centro de Salud Illes Columbretes sobre el diagnóstico y manejo de la hiperprolactinemia secundaria a antipsicóticos como Trabajo Final de Grado.

El objetivo de este trabajo ha sido crear un protocolo basado en la bibliografía más sólida y actual disponible al respecto, que permita el manejo de este problema de salud, basándose en la evidencia a la vez que pueda ser aplicable al sistema de salud de esta unidad.

Por ello, el personal implicado en la creación y la elaboración de este protocolo ha considerado presentar dicho trabajo a la Unidad de Salud Mental del Centro de Salud Illes Columbretes para que se valore su inclusión en la lista de protocolos vigentes de la Unidad.

Elena Morales Bacas.

Sara García Chulbi.

ÍNDICE

1. **INTRODUCCIÓN.** (Página 1)

2. **OBJETIVOS DEL PROTOCOLO.** (Página 2)
 - 2.1. **Objetivos principales.** (Página 2)
 - 2.2. **Objetivos secundarios.** (Página 2)

3. **PROCESO DE ELABORACIÓN.** (Página 3)
 - 3.1. **Recursos de síntesis.** (Página 3)
 - 3.2. **Guías de práctica clínica.** (Página 3)
 - 3.3. **Búsqueda en instituciones de referencia.** (Página 3)
 - 3.4. **Búsqueda de la biblioteca Cochrane Plus.** (Página 4)
 - 3.5. **Búsqueda en PubMed.** (Página 4)
 - 3.6. **Búsqueda en Metabuscadores.** (Página 5)
 - 3.7. **Proceso de elaboración del protocolo.** (Página 5)

4. **HIPERPROLACTINEMIA.** (Página 7)
 - 4.1. **Etiología.** (Página 7)
 - 4.2. **Gravedad.** (Página 8)
 - 4.3. **Hiperprolactinemia secundaria a la administración de antipsicóticos.** (Página 8)
 - 4.4. **Factores de riesgo.** (Página 11)
 - 4.5. **Manifestaciones clínicas.** (Página 12)

5. **DIAGNÓSTICO DE HIPERPROLACTINEMIA SECUNDARIA A LA ADMINISTRACIÓN DE ANTIPSICÓTICOS.** (Página 18)
 - 5.1. **Método diagnóstico.** (Página 18)
 - 5.2. **Diagnóstico diferencial.** (Página 19)

6. TRATAMIENTO DE LA HIPERPROLACTINEMIA SECUNDARIA A LA ADMINISTRACIÓN DE ANTIPSICÓTICOS. (Página 20)

6.1 Reducción de la dosis del antipsicótico actual. (Página 21)

6.2 Añadir aripiprazol al tratamiento basal. (Página 22)

6.3 Cambio del antipsicótico. (Página 22)

6.3.1 Cambio a aripiprazol. (Página 24)

6.3.2 Cambio a clozapina. (Página 25)

6.3.3 Cambio a quetiapina. (Página 25)

6.3.4 Cambio a asenapina. (Página 25)

6.3.5 Cambio a ziprasidona. (Página 26)

6.3.6 Cambio a olanzapina. (Página 26)

6.4 Añadir agonista dopaminérgico. (Página 26)

6.4.1 Añadir cabergolina. (Página 26)

6.4.2 Añadir bromocriptina. (Página 27)

6.5 Añadir anticonceptivos orales. (Página 27)

7. ANEXOS. (Página 28)

8. DECLARACIÓN DE INTERESES DE LOS PARTICIPANTES. (Página 44)

9. BIBLIOGRAFÍA. (Página 44)

ANEXOS

- **Anexo I.** *Niveles de evidencia. Escala de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).* (Página 28)
- **Anexo II.** *Concepto de prolactina. Factores reguladores de su secreción.* (Página 29)
- **Anexo III.** *Tabla de causas de hiperprolactinemia.* (Página 32)
- **Anexo IV.** *Algoritmo diagnóstico de hiperprolactinemia secundaria a antipsicóticos.* (Página 34)
- **Anexo V.** *Recomendaciones según Consenso Español de riesgos y detección de la hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos.* (Página 35)
- **Anexo VI.** *Tabla de opciones terapéuticas para el tratamiento de la hiperprolactinemia iatrogénica. Ventajas y desventajas.* (Página 37)
- **Anexo VII.** *Algoritmo terapéutico de hiperprolactinemia por antipsicóticos.* (Página 39)
- **Anexo VIII.** *Proceso de implantación.* (Página 40)
- **Anexo IX.** *Proceso de monitoreo y evaluación.* (Página 41)
- **Anexo X.** *Proceso de actualización del protocolo.* (Página 43)

TABLAS

- **Tabla 1.** *Principales factores de riesgo para padecer hiperprolactinemia secundaria a antipsicóticos.* (Página 12)
- **Tabla 2.** *Manifestaciones clínicas de la hiperprolactinemia secundaria a antipsicóticos y niveles de evidencia.* (Página 18)
- **Tabla 3.** *Opciones terapéuticas para la HPRL secundaria a antipsicóticos.* (Página 21)
- **Tabla 4.** *Estrategias para el cambio de antipsicóticos.* (Página 23)
- **Tabla 5.** *Causas de hiperprolactinemia.* (Página 33)
- **Tabla 6.** *Opciones terapéuticas para el tratamiento de hiperprolactinemia por antipsicóticos. Ventajas y desventajas.* (Página 37)

ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
5-HT	Serotonina (receptores 5-HT1A y 5-HT2A: son receptores serotoninérgicos específicos).
ACO	Anticonceptivos orales.
APS	Antipsicóticos.
BHE	Barrera hematoencefálica.
D2	Receptores dopaminérgicos tipo 2.
DXA	Dual energy x-ray absorptiometry (densitometría ósea).
FDA	Administración de medicamentos y alimentos de estados unidos.
FSH	Hormona folículo estimulante.
GNRH	Hormona liberadora de Gonadotropinas.
GR	Grado de recomendación.
HDL	High Density lipoprotein. (Lipoproteína de alta densidad)
HPRL	Hiperprolactinemia.
IMAO	Inhibidores de la monoamino oxidasa.
ISRS	Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.
ISRSN	Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina.
LH	Hormona luteinizante.
LOE	Lesión ocupante de espacio.
NE	Nivel de evidencia.
PET-TAC	Tomografía por emisión de positrones.
PRL	Prolactina.
RM	Resonancia magnética.
SEEN	Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.
SEMFYC	Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria.
SEPB	Sociedad Española de Psiquiatría Biológica.
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
SNC	Sistema Nervioso Central.
TAC	Tomografía axial computarizada.
TSH	Thyroid – Stimulating Hormone. (Tirotopina)

1. INTRODUCCIÓN.

La hiperprolactinemia es uno de los efectos secundarios más comúnmente asociado a la administración de antipsicóticos y es, muchas veces, infradiagnosticado en la práctica clínica. Dentro de los fármacos que más frecuentemente dan lugar a este efecto adverso, se encuentran los antipsicóticos de primera generación, aunque también puede deberse a la administración de fármacos de segunda generación como, por ejemplo, risperidona, paliperidona o amisulprida.

Entre los factores de vulnerabilidad para padecer un ascenso de prolactina en sangre de forma iatrogénica se encuentra el sexo femenino, sobre todo, en el grupo etario entre 25-34 años. Además, también existe mayor riesgo en niños, adolescentes y en pacientes que no han tomado previamente ningún fármaco antipsicótico.

El aumento sérico de los niveles de prolactina se asocia a complicaciones a corto, medio y largo plazo. A corto plazo, los pacientes pueden padecer disfunción sexual y ginecomastia, sobre todo en el caso de varones. Mientras que a medio y largo plazo podría dar lugar a un aumento del riesgo cardiovascular, posible incremento de riesgo de cáncer de mama y endometrio e hipoestrogenismo y osteoporosis. Todo ello, condiciona a que la adherencia al tratamiento se vea comprometida, ya que una de las principales razones para el abandono del mismo es la mala tolerabilidad.

Debido a que la hiperprolactinemia secundaria a la administración de antipsicóticos puede poner en riesgo la salud global y afectar a la funcionalidad de los pacientes con enfermedad mental grave, son necesarias unas pautas de actuación claras, basadas en la evidencia científica actual, que permitan un adecuado diagnóstico y manejo de este efecto adverso farmacológico.

Población diana: Centro de Salud Illes Columbretes.

Usuarios diana: Todos los pacientes con enfermedad mental grave en tratamiento con antipsicóticos cuyo seguimiento se realice en la Unidad de Salud Mental del Centro de Salud Illes Columbretes.

2. OBJETIVOS.

2.1. Objetivos principales.

- Elaborar un protocolo clínico asistencial para la Unidad de Salud Mental del Centro de Salud Illes Columbretes que consiga estandarizar el diagnóstico y manejo de la hiperprolactinemia secundaria a la administración de antipsicóticos.
- Obtener un tratamiento eficaz en todo paciente con hiperprolactinemia para evitar la aparición de complicaciones a corto, medio y largo plazo.

2.2. Objetivos secundarios.

- Determinar con qué fármacos será necesario un seguimiento más estrecho con el fin de detectar la hiperprolactinemia precozmente.
- Determinar cuándo será necesario el tratamiento para la hiperprolactinemia iatrogénica.
- Estandarizar qué estrategia terapéutica debe utilizarse en cada caso, adaptando en todo momento el tratamiento de la hiperprolactinemia a la situación clínica del paciente.

3. PROCESO DE ELABORACIÓN.

Para elaborar este protocolo de asistencia clínica se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica que se inició en septiembre de 2017. Con el fin de concretar la búsqueda a la literatura de interés se establecieron una serie de criterios de inclusión. Entre estos destacan los siguientes: los documentos debían estar publicados en español o en inglés y la fecha de publicación debía ser menor o igual a 5 años. Por ello, documentos más antiguos de 2012 fueron desestimados en un primer momento.

En los próximos puntos se pondrá de manifiesto cómo se realizó la búsqueda teniendo en cuenta las fuentes bibliográficas y los tipos de estudios que se incluyeron.

3.1. Recursos de síntesis.

En primer lugar, se realizó una búsqueda en UpToDate con la fórmula “*Antipsychotics-induced hyperprolactinemia*”. No se utilizó ningún tesoro puesto que esta fuente bibliográfica no dispone de ninguno.

3.2. Guías de práctica clínica.

En segundo lugar, con el objetivo de obtener las últimas guías clínicas con respecto al tema de interés, se llevó a cabo una búsqueda mediante términos MeSH en la web de National Guideline Clearinghouse utilizando la siguiente fórmula “*Antipsychotic AND hyperprolactinemia*”. Pero la búsqueda no fue fructífera, por ello, se procedió al siguiente paso.

3.3. Búsqueda en instituciones de referencia.

En tercer lugar, con intención de encontrar alguna guía clínica o protocolo anterior con respecto al manejo o tratamiento de la hiperprolactinemia secundaria a antipsicóticos, se buscó publicaciones de interés en las siguientes instituciones:

- **SEEN:** Sociedad Española de Endocrinología. En esta página web se encontró una Guía Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hiperprolactinemia de donde se obtuvo información de interés para conocer esta alteración hormonal. También se consiguió una Guía clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hiperprolactinemia y Prolactinoma publicada en el año 2013, por ello, fue incluida en la revisión bibliográfica.
- **SEPB:** Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. En esta fuente bibliográfica se encontraron dos artículos de interés “*Mechanism of action of atypical*

antipsychotic drugs” (revisión sistemática) y *“Therapeutics of schizophrenia”* (revisión sistemática).

Además se obtuvo un documento con las Recomendaciones para el cambio de antipsicóticos y el posicionamiento al respecto de la Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Este documento, a pesar de ser publicado en 2011 y excederse al tiempo límite de antigüedad (5 años), se tuvo en cuenta a la hora de realizar el protocolo clínico puesto que fue la única publicación obtenida al respecto ya que no se encontraron publicaciones más actuales que trataran el cambio de antipsicóticos.

- **SEMFiC:** Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. No se obtuvo información de interés con respecto al tema a tratar.

3.4. Búsqueda en biblioteca Cochrane Plus.

Se realizó una búsqueda de las revisiones sistemáticas sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hiperprolactinemia secundaria a antipsicóticos utilizando las siguientes fórmulas: *“Treatment of hyperprolactinemia”*, *“Antipsychotics-induced hyperprolactinemia”* y *“Diagnosis of hyperprolactinemia”*.

Con esta búsqueda se obtuvieron 3 revisiones sistemáticas-metaanálisis que se incluyeron en la revisión de bibliografía:

- *Strategies for the treatment of antipsychotic-induced sexual dysfunction and/or hyperprolactinemia among patients of the schizophrenia spectrum: a review.*
- *Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis.*
- *Current diagnosis and treatment of hyperprolactinemia.*

3.5. Búsqueda en PubMed.

En esta página web realizó una búsqueda mediante los siguientes términos MeSH:

- ("Antipsychotic Agents" [Pharmacological Action]) AND "Hyperprolactinemia/drug therapy" [Mesh].

- ("Hyperprolactinemia/drug therapy"[Mesh]) AND "Aripiprazole/therapeutic use" [Mesh].
- (("Ergolines/therapeutic use" [Mesh]) AND "Hyperprolactinemia" [Mesh]) AND "Antipsychotic Agents/adverse effects" [Mesh].
- ("Hyperprolactinemia" [Mesh]) AND "Hyperprolactinemia/drug therapy" [Mesh].
- ("Dopamine Antagonists" [Pharmacological Action]) AND "Hyperprolactinemia/drug therapy" [Mesh].
- (("Hyperprolactinemia/drug therapy"[Mesh]) OR ("Hyperprolactinemia/prevention and control" [Mesh])) OR ("Hyperprolactinemia/therapy" [Mesh]).
- (("S-methyl-dihydrozипrasidone" [Supplementary Concept]) AND "Hyperprolactinemia/drug therapy"[Mesh]) OR ("Hyperprolactinemia/therapy"[Mesh])

Con el objetivo de que la búsqueda se ajustara a nuestras necesidades se restringió para revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos publicados en los últimos 5 años.

Puesto que la mayoría de los artículos no tenían acceso libre fue necesario hacer uso del Servicio de Obtención de Documentación de la Universidad Jaime I que pudo facilitar todos aquellos artículos que no podían obtenerse libremente en la web.

3.6. Búsqueda en Metabuscadores.

Finalmente, se realizó una búsqueda simple en el metabuscador Epistemonikos con la fórmula *"Antipsychotics-induced hyperprolactinemia"* y *"Treatment of hyperprolactinemia"*.

3.7. Proceso de elaboración del protocolo.

Por una parte, se plantearon una serie de preguntas sobre la bibliografía disponible respecto al tema de interés. Estas fueron las siguientes:

- ¿Existe algún protocolo asistencial para el diagnóstico y tratamiento de la hiperprolactinemia secundaria a antipsicóticos?
- En caso de que así sea, ¿son esos protocolos fiables porque se basan en evidencia científica de calidad?

- ¿Existen revisiones sistemáticas o publicaciones de síntesis referentes al diagnóstico y tratamiento de la hiperprolactinemia secundaria a antipsicóticos?
- ¿La información de estas publicaciones es actual y está basada en estudios con diseños de máximo nivel de evidencia?
- ¿La evidencia disponible puede ser aplicada a la práctica clínica?

Por otra parte, también se plantearon una serie de preguntas clínicas que se necesitaban responder para elaborar el protocolo:

- ¿Qué papel juegan los antipsicóticos en la elevación de los niveles de prolactina en sangre?
- ¿Qué antipsicóticos son los más frecuentemente relacionados con la hiperprolactinemia?
- ¿Cuáles son los factores de riesgo más importantes que determinan alteraciones en los niveles de prolactina?
- ¿Cuál es la importancia de la detección de hiperprolactinemia en pacientes con enfermedad mental grave?
- ¿Es necesario el diagnóstico y tratamiento precoz de los niveles elevados de prolactina?
- Si se determina que un fármaco antipsicótico ha provocado hiperprolactinemia en un paciente, ¿cuál es la conducta a seguir?
- ¿De qué estrategias terapéuticas disponemos en la actualidad para el tratamiento de la hiperprolactinemia secundaria a antipsicóticos?
- ¿Existe evidencia científica de calidad para recomendar con mayor grado una opción terapéutica en concreto?

Finalmente, para formular las recomendaciones del protocolo se llevó a cabo una lectura crítica de la bibliografía obtenida teniendo en cuenta el nivel de evidencia de cada una de las publicaciones. Para ello, se utilizó la Escala de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* (anexo I). A partir de esta escala, se asignaron los niveles de evidencia y de recomendación de cada uno de los estudios que nos proporcionaban la información necesaria para llevar a cabo las recomendaciones de nuestro protocolo de asistencia clínica.

Proceso de validación: se expondrá el protocolo a la Unidad de Salud Mental del Centro de Salud Illes Columbretes, cuyos miembros deberán dar su aprobación.

Independencia editorial: este trabajo se ha llevado a cabo sin ningún tipo de financiamiento externo. El autor declara no tener conflicto de intereses y haber realizado sus recomendaciones desde la imparcialidad.

4. HIPERPROLACTINEMIA.

En la actualidad, se define hiperprolactinemia como niveles de PRL mayores de 20 ng/mL en hombres y mayores de 25 ng/mL en mujeres (1, 5, 9, 12).

A pesar de que los niveles de prolactina puedan elevarse patológicamente por diferentes causas, la causa más frecuente de hiperprolactinemia de origen no tumoral es la toma de antipsicóticos y neurolépticos, sobre todo de la familia de fenotiazinas y haloperidol (21).

4.1. Etiología.

El aumento de prolactina en sangre puede deberse a múltiples causas (tabla 5, anexo III). Entre ellas destacan elevaciones fisiológicas que ocurren en determinadas situaciones como, por ejemplo (19):

- Embarazo.
- Lactancia.
- Sueño.
- Relaciones sexuales.
- Ejercicio.
- Estrés.

También podemos encontrar ascenso de los niveles de esta hormona con (1):

- Administración de fármacos: sobre todo aquellos agentes farmacológicos que disminuyen la secreción hipotalámica de dopamina o que reducen su acción en la adenohipofisis (9). Entre estos medicamentos se encuentran:
 - Neurolépticos o antipsicóticos. Son la causa más frecuente y potente de hiperprolactinemia iatrogénica.
 - Antidepresivos tricíclicos, IMAO, ISRS, ISRSN.
 - Benzodiazepinas.
 - Anticonvulsivantes.
 - Anestésicos.
 - Opiáceos.
 - Estrógenos (anticonceptivos orales).
 - Antihipertensivos como la alfametildopa y el verapamilo.
 - Antihistamínicos H2.
 - Procinéticos y antieméticos.
 - Agonistas colinérgicos.

- Procesos hipotálamo-hipofisarios en los que el ascenso de los niveles de PRL se debe a que se interrumpe la inhibición de la dopamina sobre los receptores lactotrofos (9). Ejemplos de ellos son:
 - Enfermedades hipofisarias como prolactinomas (se consideran la causa más frecuente de hiperprolactinemia de causa orgánica, (9)), acromegalia, adenomas plurihormonales, cirugía, radioterapia, traumatismos o hipofisitis.
 - Enfermedades hipotalámicos o compresión del tallo hipofisario como ocurre en el caso de tumores (craneofaringiomas, germinomas, meningiomas, metástasis, quistes de Rathke), granulomas, enfermedades infiltrantes, radioterapia, traumatismos o secciones del tallo.
- Otros procesos:
 - Hipotiroidismo primario (por estimulación de la TSH).
 - Insuficiencia renal crónica.
 - Cirrosis hepática.
 - Síndrome del ovario poliquístico.
 - Procesos neurogénicos como, por ejemplo, traumatismos torácicos, herpes zóster.
- Finalmente, podría tratarse de una hiperprolactinemia idiopática en aquellos casos en los que se haya descartado cualquier posible etiología de la misma.

4.2. Gravedad.

La gravedad de la hiperprolactinemia hace referencia a que, en general, el grado de hipogonadismo es proporcional al grado de elevación de PRL.

Aunque los niveles de prolactina pueden ser orientativos en cuanto a su etiología, hay un importante solapamiento en las cifras de diferentes etiologías. Esto ocurre sobre todo en el caso de hiperprolactinemia por microprolactinomas y en la secundaria a la administración de fármacos (1).

4.3. Hiperprolactinemia secundaria a antipsicóticos.

La hiperprolactinemia por antipsicóticos se produce por el bloqueo de los receptores D2 de dopamina que, en las células lactotropas hipofisarias, provoca la pérdida del factor inhibitorio sobre la secreción de prolactina. Esto explica que los antipsicóticos con un mayor índice de ocupación de los receptores D2 tengan mayor capacidad para provocar

elevaciones de PRL de mayor intensidad y más frecuentemente (1, 12, 18). Como ejemplos destacan la risperidona y de su metabolito 9-hidroximetabolito paliperidona.

Todos los antipsicóticos convencionales tienen la capacidad de bloquear los receptores D2 a nivel del área mesolímbica y del área mesocortical, de ahí su efecto terapéutico. Ahora bien, el bloqueo de estos receptores en otras áreas del cerebro es el responsable de los efectos adversos de estos fármacos entre los cuales destacan: síntomas extrapiramidales (cuando el bloqueo tiene lugar a nivel del núcleo estriado) o la hiperprolactinemia (cuando el bloqueo tiene lugar a nivel de las células lactotropas de la hipófisis anterior) (5, 10, 16, 18, 19).

Otro mecanismo de acción implicado en la tendencia de los antipsicóticos para aumentar la PRL es su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. En este caso, destacan tanto la risperidona como la paliperidona puesto que, debido a su baja liposolubilidad, no pueden atravesar fácilmente la BHE y, por tanto, son los que más tiempo pasan fuera de ésta. Durante este tiempo, ejercen mayor actividad sobre la vía tuberoinfundibular provocando así hiperprolactinemia. En la actualidad se ha establecido que la concentración del antipsicótico en el cerebro y en el plasma, medidos mediante un PET-TAC, podría convertirse en un buen biomarcador para conocer el riesgo de hiperprolactinemia (1, 12, 18).

Por todo ello, podemos afirmar que la tasa de ascenso de niveles de prolactina en sangre depende mucho de qué tipo de antipsicótico sea el que estemos administrando (NE 1++). Por ello, en la actualidad se hace la siguiente clasificación:

- Por una parte, se encuentran los **antipsicóticos típicos o de primera generación** que, todos ellos, han demostrado ser elevadores de prolactina y además están muy relacionados con los síntomas extrapiramidales (18). Entre ellos, destacan los fármacos que pertenecen a la familia de las fenotiazinas y las butiferas (clorpromazina, levomepromazina, haloperidol, etc.) (21).
- Por otra parte, los **antipsicóticos atípicos o de segunda generación**, se conocen por este nombre porque, a diferencia de los de primera generación, provocan menos síntomas extrapiramidales. Dentro de este grupo, podemos diferenciar dos clases de fármacos dependiendo de su capacidad para producir hiperprolactinemia.
 - Entre los antipsicóticos de segunda generación con menor tendencia a aumentar niveles de prolactina se encuentran: quetiapina, ziprasidona,

olanzapina, clozapina y aripiprazol. A estos se les conoce en la literatura como “ahorradores de prolactina”.

Los resultados de diferentes metaanálisis afirman que la tendencia de estos fármacos para producir hiperprolactinemia es (12, NE 1+):

- ✓ Olanzapina y Ziprasidona → presentan riesgo moderado para aumentar los niveles de prolactina.
 - ✓ Clozapina → puede provocar aumento de la hormona de forma transitoria, aunque en la mayoría de los casos los valores se mantienen dentro de los rangos de la normalidad.
 - ✓ Quetiapina → la mayoría de los estudios indican que los niveles de prolactina parecen no modificarse en tratamiento con este fármaco o, incluso, tienden a disminuir.
 - ✓ Aripiprazol → muestra el perfil más benigno sobre los niveles de prolactina en plasma ya que la mayoría de los estudios indican que los niveles de ésta se mantienen estables o tienden a disminuir con la administración de este fármaco en adultos, adolescentes y niños.
- Por otra parte, los antipsicóticos atípicos que pueden elevar niveles de PRL son: risperidona, paliperidona y amisulprida.
Risperidona y paliperidona son los antipsicóticos que más frecuentemente se relacionan con elevaciones de prolactina e incluso de forma más significativa que con la administración de fármacos de primera generación (10, NE 1++).

Entre las explicaciones de por qué algunos antipsicóticos tienen mayor tendencia a provocar hiperprolactinemia que otros se encuentran las siguientes (12, 18 NE 1+):

- La correlación entre la rapidez de disociación de los receptores D2 y las propiedades para elevar la prolactina: los antipsicóticos asociados a menor grado de elevación tienen una rápida disociación del receptor. El que más rápida disociación tiene es la quetiapina, seguida de la clozapina y de la olanzapina.

Por el contrario, los antipsicóticos de primera generación y la risperidona, se disocian lentamente de los receptores D2 por lo que el bloqueo de la dopamina es más prolongado y, por tanto, presentan mayor elevación de PRL. Sin embargo, los estudios no son del todo concluyentes al respecto puesto que la

amisulprida es uno de los fármacos que provoca mayor elevación de prolactina, a pesar de tener una disociación rápida.

- La capacidad de penetrar la BHE también es un factor influyente. La menor capacidad de amisulprida, sulpirida y risperidona en comparación con olanzapina y quetiapina, podría explicar la tendencia de estos compuestos a elevar la PRL.
- La cuantificación de receptores D2 ocupados también parece tener una correlación positiva con la elevación de PRL. Con una ocupación del 50% de receptores D2 en la hipófisis es suficiente para producir hiperprolactinemia.
- La actividad serotoninérgica de los antipsicóticos de segunda generación también se ha establecido como posible explicación (la serotonina estimula la liberación de prolactina).
- La actividad anti-D2 y anti-5HT_{2A} de los fármacos. Los antipsicóticos atípicos con actividad antagonista sobre D2 y sobre los receptores de la serotonina 5HT_{2A} tienen menor tendencia a elevar la PRL porque, el antagonismo sobre la serotonina puede equilibrar el ascenso de prolactina por el antagonismo de la dopamina (18, NE 2++).
- Factores genéticos como polimorfismos en los receptores D2 justificarían por qué algunos individuos son más susceptibles a tener hiperprolactinemia.

Finalmente, algunas investigaciones ponen de manifiesto que las elevaciones de prolactina en el contexto de enfermedades mentales graves, no solo son debidas al tratamiento antipsicótico. El hecho de que existan casos de niveles de prolactina aumentados sin tratamiento farmacológico, señalan al estrés que supone la experiencia propia de la enfermedad como posible causa (21).

4.4. Factores de riesgo.

A pesar de que cualquier paciente al que se le administre un fármaco con capacidad de aumentar niveles de prolactina en sangre corre el riesgo de desarrollar complicaciones, se ha establecido que los principales grupos de riesgo son mujeres, sobre todo durante la edad fértil, y niños y adolescentes (18).

- Por una parte, la respuesta de los niveles de prolactina a antipsicóticos es mayor en mujeres y, sobre todo, en edad fértil, debido a la mayor concentración de estrógenos (12, NE 1+). Estas hormonas, tienen la capacidad de aumentar la prolactina y mejorar la respuesta a los estímulos liberadores de la misma ya que incrementan el número de células lactotropas de la hipófisis anterior y, además, disminuyen la dopamina a nivel del hipotálamo.
- Por otra parte, la hiperprolactinemia por antipsicóticos puede ser más prevalente en niños y adolescentes porque la densidad de los receptores D2 en el SNC es mayor (2, 12, 18, NE 1+).

Otros factores de vulnerabilidad para padecer hiperprolactinemia secundaria a antipsicóticos es la edad avanzada y la administración de dosis mayores del fármaco (2, 6, 12).

Finalmente, también se ha demostrado que pacientes con esquizofrenia sin tratamiento con antipsicóticos previo tienen mayor riesgo de experimentar reacciones adversas (6, NE 1-).

FACTORES DE RIESGO PARA HIPERPROLACTINEMIA SECUNDARIA A ANTIPSICÓTICOS
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sexo femenino. ➤ Periodo postpuberal y edad fértil. ➤ Niños y adolescentes. ➤ Edad avanzada. ➤ Dosis elevadas de antipsicóticos. ➤ Pacientes naïve en tratamiento con antipsicóticos.

Tabla 1. Principales factores de riesgo para padecer hiperprolactinemia secundaria a antipsicóticos.

4.5. Manifestaciones clínicas de la hiperprolactinemia.

Las manifestaciones clínicas de la elevación de los niveles de PRL en sangre son iguales para pacientes con enfermedad mental grave que para personas sanas. Estas pueden aparecer tanto a corto, a medio como a largo plazo. La sintomatología más frecuente y aparente en un corto periodo de tiempo son los efectos sobre la función gonadal y sexual y sobre la mama, tanto en hombres como en mujeres.

A largo plazo, es importante tener en cuenta que aunque la hiperprolactinemia curse de forma asintomática, mantenida en el tiempo dará lugar a complicaciones, entre ellas destaca el riesgo de padecer fractura de cadera asociado a osteoporosis (1, NE 2).

A continuación, se explicarán, más detalladamente, cuáles son los síntomas que los clínicos deben investigar.

- **Hipogonadismo.**

Los niveles elevados de prolactina interfieren en la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas inhibiendo así la liberación de LH y FSH por la adenohipófisis. Esto se traduce en un descenso de los niveles de estrógenos en las mujeres y testosterona en los hombres. La repercusión clínica de este efecto viene determinada tanto por la edad, el sexo, la intensidad de la hiperprolactinemia como de la duración de la misma (NE 1-, 2 (1, 2, 6, 12)).

Por una parte, en niños y adolescentes el hipogonadismo va a tener como consecuencia el retraso en el desarrollo puberal. Entre la sintomatología predominante en este grupo etario destaca el hábito eunucoide en el desarrollo de los niños, con testículos pequeños y blandos, y la amenorrea en las niñas (1). Por ello, es muy importante valorar la morbilidad de los antipsicóticos que se prescriben tanto en niños como adolescentes ya que la hiperprolactinemia por antipsicóticos puede ser más prevalente en este grupo de la población porque la densidad de los receptores D2 en el SNC es mayor (NE 1+ y 2++, 2, 12, 18).

Por otra parte, en las mujeres premenopáusicas, el ascenso patológico de prolactina en sangre dará lugar a alteraciones en los ciclos menstruales como: anovulación, acortamiento de la fase lútea, oligo-amenorrea o, incluso pueden llegar a padecer infertilidad, siendo esta última una consecuencia muy frustrante para aquellas pacientes jóvenes que ven impedidos sus planes de vida si desean la maternidad. La intensidad de la elevación de prolactina así como la sensibilidad individual a la misma van a ser los principales determinantes de estas manifestaciones clínicas (1).

Además, en las mujeres pueden aparecer síntomas de hiperandrogenismo. Esto es debido a un aumento de testosterona libre causado por la secreción de dehidroepiandrosterona por parte de las glándulas suprarrenales (como compensación a la disminución de niveles de estrógenos) y por un descenso de la proteína transportadora de hormas sexuales.

Finalmente, en los varones adultos el hipogonadismo secundario a hiperprolactinemia da lugar a disminución de espermatogénesis que también puede desembocar en infertilidad. Además, el descenso de niveles de testosterona en sangre provoca fatigabilidad y astenia, disminuye la masa muscular y los caracteres sexuales masculinos como el vello corporal.

- **Disfunción sexual.**

Los síntomas más frecuentes de la disfunción sexual por exceso de prolactina plasmática son disminución de la libido y disfunción de la excitación y el orgasmo.

En varones, es más frecuente la clínica de disfunción eréctil junto con disminución de la libido. Esta sintomatología puede suponer un deterioro importante en la calidad de vida condicionando así la adherencia al tratamiento (1).

En algunos estudios se ha investigado la tasa de abandono de tratamiento en pacientes con esquizofrenia por problemas en la esfera sexual y se han obtenido los siguientes resultados: el 36% de los pacientes varones afirma haber abandonado el tratamiento con antipsicóticos o estar planteándose por disfunción sexual, esto ocurre de forma menos frecuente en las mujeres donde la cifra se reduce al 19% (NE 2+, 1).

Además, la disfunción sexual puede afectar a la esfera social de los pacientes en cuanto a conseguir y mantener vínculos afectivos. Otro de los motivos por los cuales se puede ver afectado el cumplimiento terapéutico. Esto también puede conllevar un aislamiento social del individuo que empeorará los síntomas negativos de la enfermedad.

En cuanto a las bases fisiopatológicas de la disfunción sexual por la hiperprolactinemia no hay consenso establecido en la bibliografía disponible. Algunos estudios ponen de manifiesto que tanto el hipogonadismo como el efecto directo de la prolactina pueden verse implicados en la disminución de la libido y la disfunción eréctil (1, NE 2+). Sin embargo, otros estudios han observado que no existe relación directa de este efecto con los niveles séricos de prolactina. Por ello, se ha planteado que la disfunción sexual en pacientes con enfermedad mental grave no sea solo consecuencia del tratamiento.

- **Efectos sobre la mama.**

Uno de los principales efectos de la hiperprolactinemia sobre la mama es la galactorrea, siendo ésta más común en mujeres premenopáusicas que en postmenopáusicas y hombres ya que para que tenga lugar este efecto adverso es necesaria una adecuada imprimación del tejido mamario por estrógenos y progesterona (1).

Por otra parte, en el caso de pacientes varones puede aparecer ginecomastia por el estímulo proliferativo que ejerce la prolactina sobre las células epiteliales así como por la activación de la síntesis de productos de la secreción mamaria: síntesis de ADN, de ácidos grasos, de caseína, de lactoalbúmina y de lactosa. Dado el efecto estimulante de proliferación que supone la prolactina sobre el tejido mamario, se ha asociado los niveles

elevados de ésta con el cáncer de mama en aquellos casos en los que exista alta expresión del receptor de membrana para la hormona.

- **Efectos sobre el hueso.**

En los pacientes con enfermedades psíquicas la masa ósea tiende a estar disminuida, entre los factores de riesgo implicados se encuentran el sedentarismo, la mayor prevalencia de abuso de sustancias como el tabaco y el alcohol y el descenso de los niveles de vitamina D. Ahora bien, el factor más relacionado con la disminución de la densidad mineral ósea son los antipsicóticos y la relación de los mismos con niveles más altos de prolactina en sangre (1, NE 2+).

En la actualidad, existe evidencia suficiente para apoyar la asociación entre la hiperprolactinemia, la disminución de las hormonas sexuales y la pérdida de masa ósea con el aumento del riesgo de fracturas (1, NE 2++). El hipogonadismo hipogonadotrofo inducido por la hiperprolactinemia junto con el descenso de los estrógenos y la testosterona, puede causar disminución de la densidad mineral ósea y osteopenia. Este efecto podría ser más intenso en pacientes adolescentes porque la pubertad es un periodo importante para lograr el pico máximo de masa ósea (2, NE 1+).

Hasta el momento, se ha aceptado el mecanismo fisiopatológico siguiente: el déficit de hormonas sexuales causado por exceso de prolactina, provoca disminución de la masa ósea. Ahora bien, en la actualidad algunos estudios experimentales han intentado demostrar un efecto directo de la prolactina sobre la osteosíntesis mediada por osteoblastos, independientemente de los niveles de estrógenos o testosterona (1).

- **Hiperprolactinemia y cáncer.**

En la actualidad existe una gran limitación a la hora de establecer la relación entre hiperprolactinemia asociada a antipsicóticos y el cáncer. A pesar de ello, existe una evidencia creciente de que algunos tumores hormonodependientes podrían estar relacionados con la prolactina (1).

- **Cáncer de mama:** niveles elevados de prolactina parecen predisponer a padecer este tipo de cáncer, sobre todo en mujeres postmenopáusicas (1, NE 3). El efecto de esta hormona sobre las células puede estimular su proliferación y migración y aumentar la supervivencia celular. Los diferentes estudios experimentales realizados con animales han demostrado la aparición de cáncer en aquellos ratones con hiperprolactinemia pero estos datos no pueden extrapolarse a los humanos. Aun así, los resultados obtenidos hasta el momento han

llevado a los investigadores a aceptar que el ascenso de los niveles de prolactina, debido a la administración de antipsicóticos, tiene un efecto pequeño pero significativo sobre el riesgo de cáncer de mama. Por ello, parece prudente no optar por antipsicóticos elevadores de prolactina en pacientes con antecedentes de cáncer de mama (18, NE 3 GR C).

- **Cáncer de ovario o endometrio:** algunos estudios han puesto de manifiesto un aumento de los niveles de prolactina y de receptores para la misma en los tejidos tumorales de pacientes que padecen estos tipos de cáncer (1, 18, NE 3).

- **Efectos cardiovasculares.**

Por una parte, en mujeres con menopausia precoz se ha demostrado la existencia de una relación entre los niveles de prolactina, la presión arterial y la rigidez de las paredes de las arterias, pudiendo iniciar todo ello una aceleración en la formación de la placa aterosclerótica. Esto conlleva un aumento del riesgo cardiovascular en estas pacientes (1, NE 3).

Además, algunos estudios in vitro han demostrado que la prolactina puede modular la respuesta inflamatoria ya que disminuye la producción de óxido nítrico en el endotelio vascular (también relacionado con la disfunción sexual, concretamente con la disfunción eréctil).

Por otra parte, esta hormona induce la síntesis de factor de crecimiento endotelial y factor de crecimiento de fibroblastos. Como resultado a todo ello, estimulará la producción de células musculares lisas de la pared vascular y la adhesión de las células al endotelio.

Finalmente, también se ha encontrado correlación entre esta hormona y el aumento de la agregación plaquetaria, así como con el incremento del grosor de la íntima en la arteria carótida, compatible con una aterosclerosis preclínica (1, NE 3).

- **Efectos metabólicos.**

La hiperprolactinemia se ha asociado con alteraciones en el metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono originando resistencia a la insulina y dislipemia (1, NE 3). Además, también se ha relacionado con un aumento de peso, que no siempre se normaliza tras el tratamiento farmacológico (1, NE 4).

- **Efectos sobre el sistema inmune.**

En algunos estudios se han descrito relaciones entre los niveles elevados de prolactina y algunas enfermedades autoinmunes, como por ejemplo: Diabetes Mellitus tipo I, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide (1, NE 4).

La fisiopatología de esta asociación consiste en que la prolactina favorece la expresión o síntesis de sustancias que perpetúan el mecanismo fisiopatológico de estas enfermedades. Ejemplo de ello es el efecto anti-apoptosis que ejerce esta hormona sobre los linfocitos B así como con la estimulación sobre la síntesis de interferón gamma, interleucina 2 y linfocitos T.

- **Efectos sobre el sistema nervioso central: función cognitiva y emocionales.**

En algunos estudios se ha investigado la acción de la hiperprolactinemia sobre efectos negativos en la función cognitiva de los pacientes. Estos han establecido que los niveles descendidos de estrógenos en la población femenina podrían tener un papel importante (1, NE 1+, 2++). En concreto, se han relacionado trastornos como distimia, hostilidad, ansiedad y depresión con la hiperprolactinemia en mujeres (1, NE 3).

En los hombres también parece ser que los niveles descendidos de testosterona pueden aumentar el deterioro de la memoria y ciertas habilidades cognitivas, así como podría suponer un mayor riesgo de demencia para esta población (1, NE 2+).

En definitiva, son múltiples los efectos adversos que pueden originar niveles excesivamente elevados de prolactina mantenidos durante un largo periodo de tiempo. Por ello, resulta de gran importancia controlar la prolactinemia durante el tratamiento antipsicótico, con el objetivo de evitar complicaciones que pudieran perjudicar gravemente la calidad de vida de los pacientes con esquizofrenia y disminuir su adherencia terapéutica.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA
HIPERPROLACTINEMIA SECUNDARIA A ANTIPSICÓTICOS
Y NIVELES DE EVIDENCIA.**

- Con un nivel de evidencia 1++ se ha establecido que los fármacos que incrementan con mayor frecuencia los niveles de prolactina en sangre son amisulpride, risperidona y paliperidona. Por otra parte, los fármacos más inocuos en cuanto a hiperprolactinemia se refiere son clozapina, quetiapina y aripiprazol.
- Con niveles de evidencia 1++ y 2++ se relacionan los efectos en la esfera sexual, sobre tejido mamario y sobre el hueso con niveles elevados de prolactina.
- Además, con un nivel de evidencia 2+ y 3 se ha establecido relación entre el incremento de riesgo cardiovascular y algunos tipos de cáncer con niveles elevados de prolactina.
- Finalmente, con un nivel de evidencia 2+ se ha llegado a la conclusión que la población adolescente e infantil es más sensible a las consecuencias de la hiperprolactinemia sobre la pérdida de masa mineral ósea.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de la hiperprolactinemia secundaria a antipsicóticos y niveles de evidencia (1).

5. DIAGNÓSTICO DE HIPERPROLACTINEMIA SECUNDARIA A ADMINISTRACIÓN DE ANTIPSICÓTICOS.

En la actualidad, cuando hablamos de hiperprolactinemia hacemos referencia a niveles de prolactina en sangre superiores a 20ng/mL en hombres y 25ng/mL en mujeres, siendo los valores límites de la normalidad mayores en mujeres que en hombres (5, 9, 12). Para mujeres embarazadas se ha establecido que los valores normales de prolactina se encuentran entre 10-1000 ng/mL (19).

5.1. Método diagnóstico.

En la actualidad, las guías clínicas basadas en evidencia científica, coinciden en que para detectar la hiperprolactinemia es suficiente con medir los niveles de prolactina plasmática en una muestra de sangre obtenida por venopunción no traumática.

La muestra puede obtenerse en cualquier momento del día, siempre y cuando el paciente esté en reposo y haya pasado al menos una hora desde que se despierta o desde que haya ingerido algún alimento.

Si en la primera extracción los niveles de prolactina están elevados, deberá confirmarse la hiperprolactinemia durante los días posteriores. Para ello se colocará un catéter periférico con el objetivo de obtener 2-3 muestras a intervalos de 15-20 minutos. Es así como se puede lograr minimizar el efecto del estrés por la punción y el efecto de la pulsatilidad sobre los niveles de prolactina.

Si se confirman niveles elevados de prolactina de este modo, habrá que descartar la presencia de macroprolactina. Es decir, de prolactina biológicamente inactiva que, por estar unida a inmunoglobulinas, puede elevar falsamente los niveles de hormona en sangre.

En pacientes en tratamiento con antipsicóticos, la evidencia científica reciente afirma que con una única muestra de sangre con valores de prolactina elevados es suficiente para el diagnóstico de hiperprolactinemia. En este caso, una vez descartada la presencia de macroprolactina, para poder asegurarnos que el ascenso de prolactina se deba al fármaco y no a la coexistencia de un prolactinoma, se deberá suspender el medicamento sospechoso y administrar otro que consiga disminuir los niveles de prolactina o que haya demostrado no aumentarlos. Si la situación clínica del paciente no permite realizar un cambio en el tratamiento, tendremos que realizar una RM hipofisaria o TAC de alta resolución cerebral para descartar una lesión cerebral coexistente.

5.2. Diagnóstico diferencial.

Los datos que van a sugerirnos que el aumento de prolactina en sangre se debe a antipsicóticos y no a otras causas son los siguientes (18):

- ✓ Uso de antipsicóticos bien documentado en cuanto a la capacidad de aumento de prolactina: antipsicóticos de primera generación y atípicos como amisulprida, risperidona o zotepina.

Puesto que en algunos casos aparecen niveles definitorios de hiperprolactinemia en pacientes sin tratamiento antipsicótico, es recomendable que las medidas de prolactina se hagan previamente a la instauración del mismo. Con ello, si en un futuro el paciente presenta hiperprolactinemia, podremos conocer si ésta se debe o no a al fármaco en cuestión (12, NE 1+ GR B).

Además, conocer los niveles de prolactina en sangre antes de instaurar la terapia farmacológica, nos ayudará a elegir la opción más adecuada e individualizada para el paciente en concreto, considerando si iniciar o no tratamiento con un antipsicótico que pueda elevar la prolactina.

- ✓ Inicio de los síntomas de hiperprolactinemia en un espacio corto de tiempo tras empezar el tratamiento antipsicótico o aumento de dosis.
- ✓ Ausencia de signos y síntomas de ocupación de silla turca.
- ✓ PRL < 200 ng/mL (9). Niveles de prolactina superiores a 200 ng/mL casi siempre son indicativos de prolactinoma (12). Sin embargo, niveles de prolactina elevados pero por debajo de 100 ng/mL están más relacionados con antipsicóticos, aunque se han informado casos con prolactina por encima de 300 ng/mL debido a medicación (12).
- ✓ Otras pruebas de laboratorio sin alteraciones.

En la actualidad, la evidencia científica disponible ha establecido que la única forma de asegurarnos de que el aumento de prolactina se debe a la toma de antipsicóticos es suspender el tratamiento con el fármaco en cuestión y realizar un seguimiento de los niveles de prolactina, para observar si van disminuyendo hasta normalizarse (18, NE 2++). Una alternativa sería hacer una RM del cerebro para excluir lesiones ocupantes de espacio.

6. TRATAMIENTO DE HIPERPROLACTINEMIA SECUNDARIA A ANTIPSICÓTICOS.

En primer lugar, los pacientes con hiperprolactinemia secundaria a antipsicóticos necesitarán tratamiento de esta alteración hormonal dependiendo de una serie de factores (18, NE 2++):

- ✓ Estrés que provocan los síntomas por hiperprolactinemia.
- ✓ La duración del periodo de amenorrea secundaria en pacientes premenopáusicas ya que el riesgo de disminución de masa ósea aumenta con la duración de ésta.

- ✓ El riesgo de recaída que suponga disminuir la dosis o cambiar a otro antipsicótico. Para determinarlo, deberemos conocer la historia clínica del paciente.
- ✓ Según la duración que se espere del tratamiento antipsicótico. Si se prevé una duración corta, se favorecerá la tolerancia de los síntomas secundarios a elevación de la prolactina plasmática.
- ✓ El grado de beneficio que haya ganado el paciente con el antipsicótico.

En segundo lugar, debemos conocer las diferentes opciones terapéuticas disponibles, pero antes de elegir cualquiera de ellas, tendremos que considerar cuidadosamente la efectividad del tratamiento antipsicótico actual del paciente y los efectos secundarios que pueden aparecer si optamos por cambiar de medicación (7, NE 1+ GR B).

OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA TRATAR LA HIPERPROLACTINEMIA SECUNDARIA A ANTIPSICÓTICOS.
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Disminuir la dosis del antipsicótico actual. ✓ Añadir aripiprazol (antipsicótico atípico capaz de disminuir los niveles de PRL plasmáticos). ✓ Cambio del antipsicótico actual por un antipsicótico ahorrador de prolactina (aripiprazol, olanzapina, quetiapina o clozapina). ✓ Añadir un agonista D2. ✓ Añadir terapia con anticonceptivos hormonales.

Tabla 3. Opciones terapéuticas para la HPRL secundaria a antipsicóticos (18, 21, 22, NE 2++).

6.1. Reducción de la dosis del antipsicótico actual.

Esta opción se recomienda de primera elección en aquellos pacientes clínicamente estables (2, 5, 7, 9 NE 1-2).

Ahora bien, la evidencia científica al respecto indica que es muy importante que, en el caso de optar por esta opción terapéutica, nos debemos asegurar de que el tratamiento en cuestión está siendo eficaz y el paciente está clínicamente estable. La importancia

de ello radica en el hecho de que, a pesar de ser la opción más simple para tratar los niveles elevados de PRL por antipsicóticos, no está exenta de riesgos.

La complicación clínica más frecuente en estos casos consiste en la exacerbación de la clínica psicótica.

6.2. Añadir aripiprazol al tratamiento basal.

Aripiprazol es un agonista parcial de los receptores dopaminérgicos D2 que contribuye a disminuir la hiperprolactinemia de forma más destacada que otros antipsicóticos atípicos (6, 10 NE 1++, 1-).

El hecho de que actúe sobre la hipófisis como agonista dopaminérgico contrarrestando el bloqueo de los antipsicóticos sobre las células lactotrofas y que, aun así, no se haya relacionado con exacerbaciones en la clínica psicótica (13, NE 1++), lo convierten en la mejor opción terapéutica cuando no nos podemos permitir disminuir o suspender el tratamiento causante de niveles elevados de prolactina.

Además, este fármaco ha demostrado que, administrado conjuntamente con el tratamiento antipsicótico de base, puede ayudar a mejorar los síntomas psiquiátricos residuales (tanto positivos como negativos) (10, NE 1++ GR A). También ha demostrado presentar la misma eficacia terapéutica en comparación con otros antipsicóticos atípicos a la hora de tratar la esquizofrenia (14, NE 1+), siendo suficiente con una dosis de 15 mg/día que es la cantidad más tolerada y eficaz de este fármaco dentro de su rango terapéutico (10, NE 1++).

Entre los efectos adversos más frecuentemente relacionados con la administración de aripiprazol destacan: cefalea, ansiedad, insomnio, acatisia y discinesias. Mientras que se ha demostrado que tiene poco efecto en la presión arterial, intervalo QTc, niveles de glucosa y lípidos en sangre, aumento de peso y aumento de prolactina, por lo que tiene baja tendencia a provocar disfunción sexual por hiperprolactinemia (14, NE 1+).

6.3. Cambio del antipsicótico.

Otra de las opciones terapéuticas es cambiar el tratamiento actual por otro relacionado con menor aumento de los niveles de prolactina en sangre. El posicionamiento de la Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (20, NE 4) es el siguiente: el riesgo de tener que cambiar de antipsicóticos parece mayor en aquellos pacientes que reciben antipsicóticos convencionales que en pacientes que están en tratamiento con antipsicóticos de segunda generación.

Los antipsicóticos con una semivida de eliminación larga, como son risperidona, olanzapina y aripiprazol, pueden plantear menos problemas con su retirada, si se requiere un cambio brusco o inmediato, sin embargo, presentan más riesgo de interacciones farmacodinámicas (sobre todo interacciones farmacológicas al ser metabolizados por el sistema del citocromo P450).

Las principales estrategias para realizar el cambio del antipsicótico que recomiendan las sociedades nacionales de referencia se resumen en la siguiente tabla:

ESTRATEGIAS PARA EL CAMBIO DE ANTIPSICÓTICOS.
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Cambio brusco: consiste en la interrupción inmediata del antipsicótico previo e inicio a las dosis habituales del nuevo antipsicótico. Esta opción se asocia con mayor tasa de abandonos en los diferentes ensayos clínicos realizados (20, NE 1+). ✓ Escalonamiento cruzado: retirada gradual e incremento gradual del nuevo fármaco. ✓ Solapamiento y retirada: mantenimiento de las dosis del antipsicótico previo y concomitantemente inicio gradual del nuevo tratamiento hasta alcanzar dosis eficaces del mismo. Una vez alcanzadas, retirada gradual del primer antipsicótico. Esta estrategia es la que ha demostrado mejores resultados a nivel global ya que presenta menos tasas de abandono del tratamiento y mejor control de la sintomatología (20, NE 1+).

Tabla 4. Estrategias para el cambio de antipsicóticos (20).

Para llevar a cabo el cambio de la terapia antipsicótica, podemos seguir las **recomendaciones de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica y Sociedad Española de Psiquiatría (20):**

- Antes de iniciar el cambio debemos evaluar la situación clínica del paciente y optimizar el tratamiento de base con cumplimentación, ajuste de dosis, potenciación y evaluación del tratamiento actual.
- Informar de los beneficios y riesgos del cambio al paciente y aumentar los controles durante el mismo.

- Adaptar el cambio a la situación clínica del paciente, siendo la mejor estrategia de cambio el solapamiento y retirada gradual.
- Valorar la necesidad de tratamiento concomitante.
- En pacientes que han respondido y están estables en tratamiento con clozapina, solo se debería realizar el cambio de antipsicótico si existe una indicación clínica muy sólida.
- La evidencia y la experiencia clínica sugieren que, para determinadas situaciones clínicas, están más indicados unos tratamientos que otros como, por ejemplo:
 - Si existe hiperprolactinemia es mejor el cambio del tratamiento basal a aripiprazol o quetiapina.
 - Para disminuir la disfunción sexual es mejor realizar el cambio a aripiprazol, olanzapina, quetiapina o ziprasidona.
- En pacientes con incumplimiento terapéutico se recomienda el cambio a antipsicóticos de acción prolongada.
- Hay que tener en cuenta que el aripiprazol lo podemos utilizar en pacientes con esquizofrenia a partir de los 15 años y la clozapina está aprobada en España para pacientes con esquizofrenia resistente a partir de los 16 años.

6.3.1 Cambio a aripiprazol:

La evidencia científica disponible pone de manifiesto que el cambio del tratamiento de base por aripiprazol es una estrategia rápida para disminuir los niveles de prolactina en sangre (12, 20, NE 1+). A pesar de ello, la opción de administrarlo concomitantemente con el medicamento de base, es más segura (14, NE 1+).

En algunos casos, ha ocurrido un empeoramiento de los síntomas psicóticos y efectos adversos como insomnio, vómitos, náuseas, ansiedad y agitación, cuando se ha optado por la opción de sustituir el tratamiento previo por este fármaco. Por tanto, esta estrategia la utilizaremos en aquellos pacientes que no respondan al tratamiento antipsicótico actual y, además hayan desarrollado hiperprolactinemia (14, NE 1+ GR B), siempre y cuando llevemos a cabo la interrupción con disminución gradual del medicamento previo.

6.3.2 Cambio a clozapina:

Este medicamento se asocia a mayor eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia resistente (18, 20, NE 2+) y, además, ha presentado un papel importante en aquellos pacientes con riesgo suicida.

Por tanto, sería conveniente reservar esta opción terapéutica cuando queramos tratar a pacientes con esquizofrenia resistente a otros medicamentos y con sintomatología por la elevación de prolactina.

6.3.3 Cambio a quetiapina:

Este fármaco se asocia a menor disfunción sexual que olanzapina y la risperidona (17, NE 1-). Además los ensayos clínicos realizados con el mismo, han demostrado que no produce incrementos significativos o sostenidos en los niveles de prolactina (20, NE 1+).

Por ello, se considera una adecuada alternativa terapéutica cuando la principal sintomatología por hiperprolactinemia sea la disfunción sexual.

6.3.4 Cambio a asenapina:

Asenapina es un nuevo antipsicótico aprobado en 2009-2010 por la FDA. Su mecanismo de acción es el mismo que el de otros antipsicóticos atípicos o de segunda generación (12): actúa como antagonista de receptores 5-HT_{2A} y como antagonista parcial de los receptores D₂.

Característicamente, este fármaco tiene una actividad antagónica más potente sobre 5-HT_{2A} que sobre D₂, por ello, tiene baja tendencia a aumentar los niveles de prolactina (12, NE 1+). Pero todavía no existe evidencia suficiente para hacer recomendaciones en preferencia de la asenapina frente a otros antipsicóticos (3, NE 1++) ya que los resultados de los ensayos clínicos publicados sugieren que este fármaco es inferior con respecto a la olanzapina en cuanto a eficacia, tolerabilidad y aceptabilidad.

A pesar de ello, sí ha demostrado ser más seguro que olanzapina en perfil metabólico y con menor sedación. Pero da lugar a mayor sintomatología extrapiramidal.

Por tanto, con la evidencia científica disponible en la actualidad podemos considerar a asenapina como una opción de tratamiento para los pacientes que no pueden tolerar los efectos sedantes de la olanzapina como, por ejemplo, los trabajadores en turnos de noche o conductores, así como también para aquellos pacientes con alto riesgo de efectos metabólicos.

6.3.5 Cambio a ziprasidona:

Los ensayos clínicos publicados acerca de ziprasidona, han establecido que es más efectiva en cuanto a mejora de los efectos metabólicos (disminuye peso, glucemia basal, niveles de HDL), depresión (inhibe la receptación de monoaminas, serotonina y noradrenalina) y síntomas negativos con respecto al aripiprazol. Sin embargo, se ha observado que aripiprazol es más favorable en pacientes con hiperprolactinemia, sedación y desarrollo de discinesias tardías.

Por ello, cuando queramos cambiar un antipsicótico por otro con el objetivo de reducir los efectos adversos por elevación de los niveles de PRL, es más recomendable optar por aripiprazol que por ziprasidona (4, NE 1- GR B-C).

6.3.6 Cambio a olanzapina:

Esta opción consigue, en la mayoría de los casos, la normalización de los niveles de prolactina (20). Pero, a pesar de que es considerado un fármaco con poca tendencia a producir hiperprolactinemia, algunos ensayos clínicos a corto plazo han demostrado que puede elevar los niveles de PRL en sangre, siendo este efecto más acusado en pacientes adolescentes (2, 20).

Por todo ello, y puesto que olanzapina tiene mayor riesgo de hiperprolactinemia que aripiprazol, clozapina o quetiapina, se considera como segunda opción de cambio.

6.4. Añadir agonista dopaminérgico.

6.4.1 Añadir cabergolina:

Este fármaco ha demostrado mejorar significativamente la función sexual de pacientes con hiperprolactinemia secundaria a antipsicóticos, siempre y cuando la psicopatología esté estable (7, NE 1+).

Además se ha observado que los pacientes con hiperprolactinemia basal leve, normalizan los niveles de prolactina tras 6 meses de tratamiento con este medicamento (7, NE 1+). Mientras que en grados de hiperprolactinemia de moderada a grave, se reducen significativamente sin llegar a normalizarse. Por ello, en estos casos es necesario un periodo más largo con cabergolina o dosis iniciales más altas para poder normalizar los niveles de prolactina.

Se recomienda administración de cabergolina en pacientes estables que tienen éxito mantenido con sus tratamientos antipsicóticos de base pero que presentan el inconveniente de aumentar las concentraciones de prolactina como: risperidona, haloperidol y amisulprida (7, NE 1+ GR B).

Cabergolina también podría ser un fármaco adecuado en pacientes cuya clínica no mejora tras haber sustituido el tratamiento de base por uno ahorrador de prolactina, como aripiprazol (16, NE 3 GR D), o en casos en los que no se pueda sustituir el fármaco responsable de hiperprolactinemia (19, 21, NE 1 GR A-B).

6.4.2 Añadir bromocriptina:

Otro de los agonistas dopaminérgicos que podemos utilizar es bromocriptina. Este fármaco es eficaz en casos de niveles de hiperprolactinemia leves. Mientras que en pacientes con hiperprolactinemia severa no es suficiente de forma individual (5).

El tratamiento con bromocriptina ha demostrado disminuir los niveles de PRL en mujeres con esquizofrenia crónica de forma significativa sin llegar a normalizarlos. Para ello, son suficientes y seguras dosis de 2.5-10 mg sin presentar exacerbaciones psicopatológicas (5, NE 1++). Puede utilizarse siempre y cuando exista supervisión clínica adecuada.

6.5 Añadir anticonceptivos orales.

Finalmente, si existe una razón clínica que nos obligue a mantener un tratamiento antipsicótico elevador de prolactina en una paciente pre-menopáusica, está indicada la administración concomitante de anticonceptivos orales. Estos permitirán disminuir los síntomas asociados al déficit de estrógenos secundario a la hiperprolactinemia, y prevenir la pérdida de masa ósea.

Ahora bien, hay que tener en cuenta que no es una opción exenta de riesgos puesto que estos fármacos se asocian a un aumento del riesgo de tromboembolismo y de cáncer de mama hormono-dependiente. Por ello, debemos informar a la paciente para valorar la decisión terapéutica más adecuada.

En caso de que se decida añadir la terapia sustitutiva hormonal, debemos monitorizar los niveles de prolactina cada 2-3 meses durante los primeros 6 meses y posteriormente, el control pasará a ser anual (18, NE 2++, GR B).

7 ANEXOS.

Anexo I. Niveles de evidencia. Escala de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*.

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1++	Meta-análisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos.
1+	Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos.
1-	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles, o Estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de confusión, sesgos o azar y una significativa probabilidad de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos (observaciones clínicas y series de casos).
4	Opiniones de expertos.

Grado de recomendación	Nivel de evidencia
A	Al menos un meta-análisis, revisión sistemática o ensayo clínico aleatorizado calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objeto, o Una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados o un cuerpo de evidencia consistente principalmente en estudios calificados como 1+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados.
B	Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2++ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o Extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+.
C	Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o Extrapolación de estudios calificados como 2++.
D	Niveles de evidencia 3 o 4, o Extrapolación de estudios calificados como 2+.

Anexo II. Concepto de prolactina. Factores reguladores de su secreción.

La prolactina es una hormona polipeptídica que se secreta en las células lactotropas de la adenohipófisis. Su secreción es pulsátil, teniendo lugar entre 13-14 picos de prolactina en sangre al día, con un intervalo de 95 minutos entre cada uno de ellos (18). Además, su secreción sigue un ritmo circadiano. Por ello, podemos encontrar niveles máximos a las 4 horas del inicio del sueño y un nivel mínimo 6 horas después del despertar (1, 18).

Los efectos de esta hormona, dependen de dónde ejerza su acción. En la actualidad, se ha demostrado la expresión de receptores para la prolactina a nivel de la mama, cerebro, endometrio, ovario, testículo, páncreas, próstata, hígado, riñón, intestino, piel, pulmón, miocardio, células linfoides, adipocitos y células endoteliales (1).

Entre las principales funciones de la prolactina destaca su efecto sobre la reproducción humana. De forma que la prolactina se encarga de:

- Diferenciación y crecimiento de la glándula mamaria (22). Esta hormona es indispensable para la proliferación del tejido epitelial mamario. Dicho efecto es llevado a cabo por la inducción de la expresión del ligando RANK (*receptor activator of nuclear factor kappa*). El RANK inducirá la proliferación y la diferenciación de las células alveolares mamarias que son las responsables de la secreción de leche. Durante la lactancia, la prolactina regula la secreción de proteínas y de enzimas de la leche materna.
- Efectos reproductivos (18, 22). Los niveles altos de prolactina inhiben el eje hipotalámico-pituitario-gonadal en varios niveles. En condiciones fisiológicas, tanto en hombres como en mujeres, la hormona liberadora de gonadotropina es secretada de forma pulsátil en el hipotálamo y estimula la liberación de la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH) en la hipófisis anterior. La prolactina inhibe la liberación de GnRH por el hipotálamo y también inhibe su acción en la hipófisis. En las mujeres, la prolactina también bloquea el efecto de retroalimentación positiva del estradiol en la secreción de LH.

El resultado final es que la hiperprolactinemia puede disminuir los niveles de estrógenos en mujeres y testosterona en hombres; y esto puede presentarse con una variedad de síntomas (18).

Además, se ha detectado en algunos estudios que la prolactina puede participar en la regulación de la libido, sobre todo en los hombres (22).

Niveles de prolactina en sangre:

Los niveles de esta hormona son muy variables a lo largo de las 24 horas del día. Debido a que su secreción es pulsátil y sigue un ciclo circadiano (1, 18), la concentración de PRL en sangre puede multiplicarse hasta por 4 en función del momento del día en el que sea medida (18). También se producen aumentos transitorios y leves en respuesta a comidas, estrés o incluso, en respuesta a la actividad sexual. En el caso de las mujeres, los niveles de prolactina son más altos durante el ciclo menstrual, sobre todo en la segunda mitad (18).

Los estudios más recientes sugieren que los límites superiores de la normalidad para la prolactina son 18-20 ng/mL en los hombres y 25 ng/mL en mujeres no embarazadas. Sin embargo, para embarazadas los niveles normales se encuentran entre 10-1000 ng/mL (10, 19), es decir, durante el embarazo los niveles de prolactina aumentan hasta alcanzar niveles de 10-20 veces los valores basales. En ausencia de lactancia materna, los niveles de prolactina sérica caen hasta niveles normales dentro de las 3 semanas posteriores al parto (18).

Por tanto, las comparaciones de los niveles deberían estratificarse según sexo ya que estos son sexo-dependientes. En la actualidad, se conoce que los niveles de prolactina son más altos en las mujeres debido a su mayor concentración de estrógenos en sangre y a la correlación positiva entre estrógenos y prolactina (6, 12, 18).

Regulación de los niveles de prolactina:

Los niveles circulantes de PRL son el resultado del balance entre factores estimulantes e inhibidores de su secreción. Estos son mediados por diferentes neurotransmisores y hormonas de origen hipotalámico, hipofisario y periférico que actúan tanto de forma directa como de forma indirecta sobre las células lactotropas (1).

Factores inhibidores de la secreción de prolactina.

La dopamina es el principal neurotransmisor en la inhibición de la secreción de prolactina en el organismo (18). Esta sustancia se sintetiza en las neuronas tuberoinfundibulares del hipotálamo y una vez es liberada por sus terminaciones nerviosas a la eminencia media, es transportada por la circulación portal de la hipófisis hasta unirse a los receptores de dopamina D2 en la membrana de las células lactotropas. La estimulación de los receptores D2 tiene efectos sobre la transcripción, síntesis y liberación del gen de la prolactina, involucrando a varios sistemas de transducción de señales (18).

Además de la dopamina, también existen otros neurotransmisores que son capaces de inhibir la secreción de prolactina. Entre ellos se encuentran: GABA, acetilcolina y noradrenalina (1, 18).

Factores estimulantes de la secreción de prolactina.

Los principales estímulos fisiológicos para la secreción de PRL son:

- Succión del pezón (1).
- Aumento de los niveles de estrógenos. Estas hormonas tienen un efecto muy importante en la regulación de la secreción de prolactina ya que, al unirse a receptores intracelulares específicos en las células lactotropas, pueden aumentar la transcripción y síntesis del gen de la prolactina y pueden estimular la síntesis de ADN y la actividad mitótica de estas células (18).
- El sueño (1).
- El coito (1).
- El estrés (1).

Por otra parte, también hay una serie de sustancias que van a estimular la secreción de prolactina. Entre ellas destacan:

- Hormona liberadora de tiroxina (1, 18).
- Histamina (1).
- Serotonina (1, 18). Estudios sobre animales y sobre humanos han demostrado que este neurotransmisor está involucrado en las variaciones de las concentraciones de prolactina durante la noche y en aquellos aumentos inducidos por la succión del pezón (18). Las hormonas serotoninérgicas se proyectan desde el núcleo del rafe dorsal hasta el hipotálamo medial donde ejercerán su efecto a través de los receptores 5-HT1A y 5-HT2 (18).

Anexo III. Tabla de causas de hiperprolactinemia.

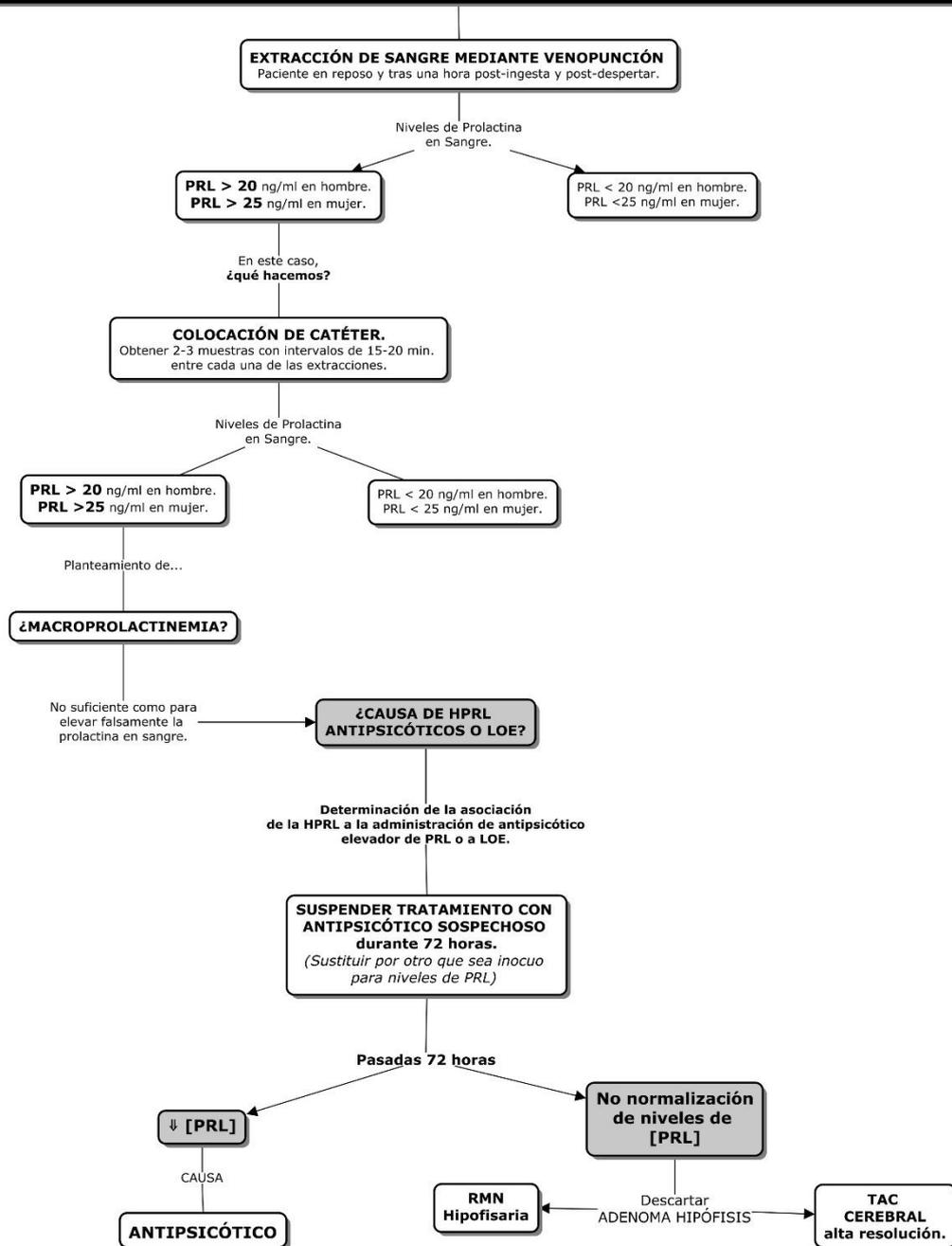
CAUSAS DE HIPERPROLACTINEMIA.	
CAUSAS FISIOLÓGICAS.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Coito. ▪ Ejercicio. ▪ Lactancia. ▪ Embarazo. ▪ Sueño. ▪ Estrés.
CAUSAS FARMACOLÓGICAS.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anestésicos. ▪ Anticonvulsivantes. ▪ Antidepresivos. ▪ Antihistamínicos (H2). ▪ Antihipertensivos. ▪ Agonistas colinérgicos. ▪ Antagonistas del receptor de dopamina. ▪ Antagonistas de la síntesis de dopamina. ▪ Estrógenos y anticonceptivos orales. ▪ Neuropéptidos. ▪ Opiáceos. ▪ Antagonistas opioides.

CAUSAS PATOLÓGICAS.	<p><u>Daño tallo hipotalámico-hipófisis:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Granulomas. ▪ Infiltraciones. ▪ Irradiación. ▪ Quistes de la bolsa de Rathke. ▪ Traumatismos: secciones del tallo hipofisario, cirugía supraselar. ▪ Tumores: craneofaringioma, germinaoma, metástasis hipotalámica, meningiomas, extensión de masas supraselares.
	<p><u>Lesiones de hipófisis:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Acromegalia. ▪ Idiopáticas. ▪ Hipofisitis linfocítica o masas paraselar. ▪ Macroadenoma. ▪ Adenoma multiselector. ▪ Prolactinoma. ▪ Cirugía. ▪ Traumatismo.
	<p><u>Enfermedades sistémicas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patología torácica: herpes zóster, cirugía. ▪ Enfermedad renal crónica. ▪ Cirrosis. ▪ Lesiones cerebrales por epilepsia. ▪ Irradiación cerebral. ▪ Síndrome de ovario poliquístico.

Tabla 5. Causas de hiperprolactinemia.

Anexo IV. Algoritmo diagnóstico de hiperprolactinemia secundaria a antipsicóticos.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE HIPERPROLACTINEMIA POR ANTIPSICÓTICOS



Anexo V. Recomendaciones según *Consenso Español de riesgos y detección de la hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos.*

El “*Consenso español sobre los riesgos y detección de la hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos*” propone una serie de recomendaciones para el correcto diagnóstico de la hiperprolactinemia (1):

1. En primer lugar, es muy importante realizar una correcta anamnesis inicial detallada que incluya: factores de riesgo para padecer complicaciones por hiperprolactinemia (osteoporosis, antecedentes de cáncer), deseo de embarazo, antecedentes familiares de hiperprolactinemia o prolactinomas y presencia de sintomatología compatible con niveles elevados de prolactina (amenorrea, galactorrea, ginecomastia, etc.).
2. En caso de detectar analíticamente hiperprolactinemia, habrá que informar al paciente de los efectos asociados a esta alteración hormonal. El principal objetivo de esto es obtener una estrategia en conjunto que permita mantener la eficacia y adherencia al tratamiento antipsicótico (NE 1++ GR A).
3. También se recomienda llevar a cabo una determinación sistemática de niveles de prolactina antes de iniciar el tratamiento y a los 3 meses de iniciarlo (GR A). En los casos en que se detecte HPRL se recomienda seguimiento periódico de niveles séricos, dependiendo de la gravedad de la HPRL.
 - Niveles de HPRL leves (25-50 ng/ml), se monitorizarán cada 6 meses.
 - Niveles de prolactina >150 ng/ml, se recomienda descartar prolactinoma y realizar pruebas de imagen adecuadas (RNM) o derivar a Endocrinología (GR B).
4. Si se aumenta la dosis del medicamento o se realiza un cambio del antipsicótico de base, hay que reevaluar los niveles de prolactina a los 3 meses (GR A).
5. En el momento que se detecta hiperprolactinemia, debe evaluarse la coexistencia de otras alteraciones hormonales, para ello, se llevarán a cabo determinaciones de FSH, LH y testosterona junto a la PRL, basalmente y cada 6 meses para descartar hipogonadismo (GR B).

6. Se recomienda interrogar y explorar los efectos adversos más relacionados con hiperprolactinemia ya que muchas veces pasan desapercibidos porque el paciente no se queja al respecto (GR A).
7. En las mujeres, hay que explorar posibles alteraciones sobre la mama y los ciclos menstruales 1 vez cada 3 meses (GR B).
8. En pacientes en los que se detecte hiperprolactinemia y lleven más de 5 años con tratamiento antipsicótico, es necesario realizar un examen para valorar la densidad ósea y el riesgo de fractura y osteoporosis. Se optará preferentemente por una DXA lumbar y cadera (GR B).
9. Considerar como alto riesgo de fractura si hay historia de fractura por fragilidad u osteoporosis densitométrica (T-score < -2,5) en varones >50 años y en mujeres posmenopáusicas (GR B).
10. Las opciones de tratamiento de la hiperprolactinemia deben ser consideradas de forma individualizada teniendo en cuenta la situación clínica de cada paciente en cuestión y valorando qué opción es la más adecuada para el mismo (GR B).

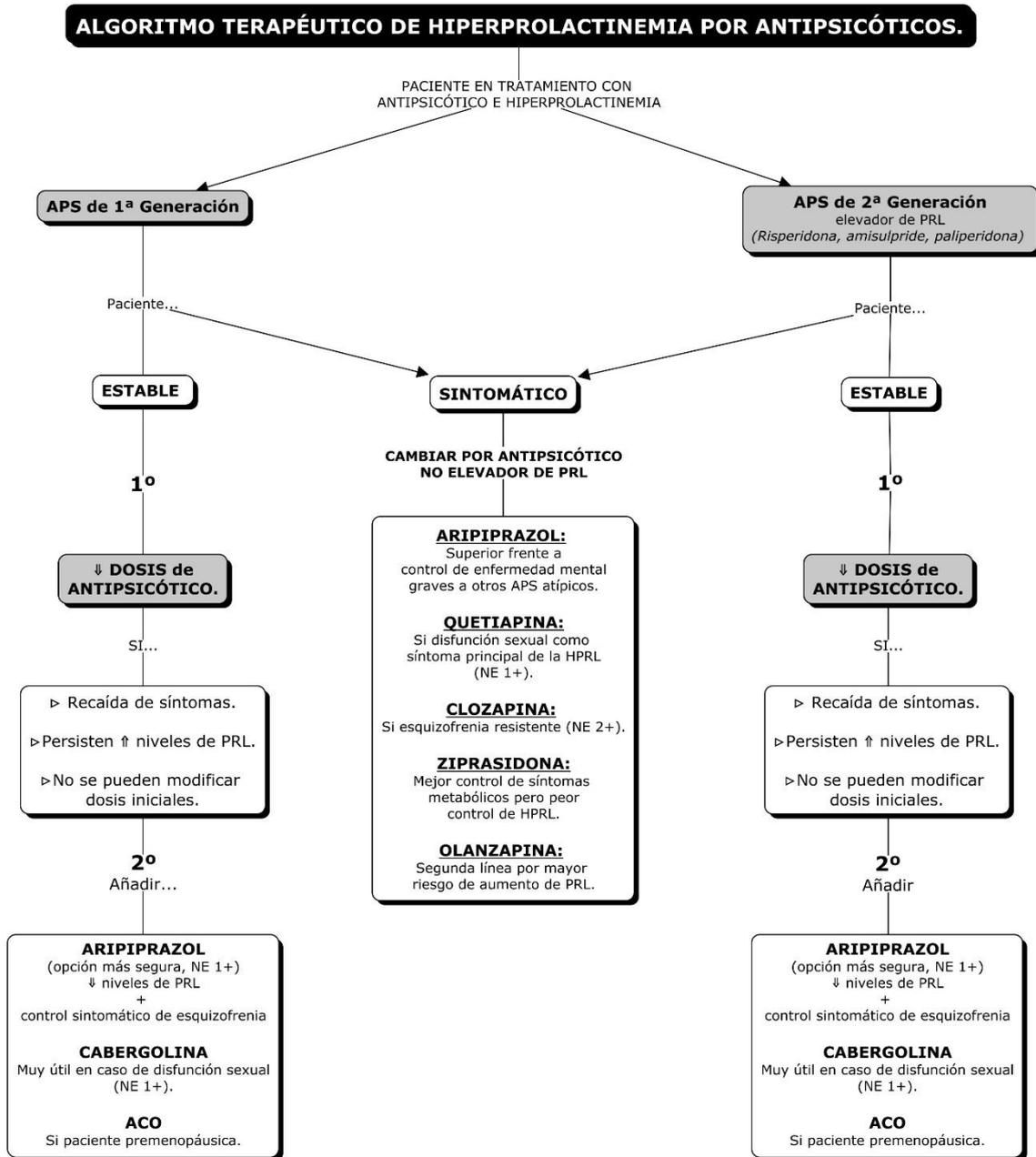
Anexo VI. Tabla de opciones terapéuticas para el tratamiento de la hiperprolactinemia iatrogénica. Ventajas y desventajas.

TRATAMIENTO	EFFECTIVIDAD	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Disminuir dosis.	Tiene efecto sobre todos los síntomas.	Simples.	Riesgo de recaída de sintomatología psicótica. Efectividad impredecible.
Cambio por “ahorrador de prolactina”.	Tiene efecto sobre todos los síntomas.	Es el único método que permite diagnosticar con seguridad que la verdadera causa de niveles elevados de PRL es el antipsicótico previo.	Riesgo de recaída. Opción no adecuada en aquellos casos en los que la adherencia terapéutica solo se puede conseguir con fármacos <i>depot</i> de larga duración.
Añadir aripiprazol.	Tiene efecto sobre todos los síntomas.	Permite disminuir niveles de prolactina en sangre y su sintomatología asociada con bajo riesgo de provocar recaídas.	Puede dar lugar a los siguientes efectos adversos: dolor de cabeza, ansiedad, insomnio, acatisia y discinesias.

<p>Añadir anticonceptivos orales en mujeres.</p>	<p>Actúan sobre los síntomas provocados por la deficiencia de estrógenos.</p>	<p>Permite continuar el tratamiento de base en aquellas pacientes que se mantienen clínicamente estable.</p>	<p>Aumentan el riesgo de padecer tromboembolismos y cáncer de mama hormono-dependiente.</p>
---	---	--	---

Tabla 6. Opciones terapéuticas para el tratamiento de hiperprolactinemia por antipsicóticos. Ventajas y desventajas.

Anexo VII. Algoritmo terapéutico de hiperprolactinemia por antipsicóticos.



Anexo VIII. Proceso de implantación.

El alumno se reunirá con el equipo facultativo de la Unidad de Salud Mental del Centro de Salud Illes Columbretes para presentar su Trabajo Final de Grado. En esta reunión se explicará en qué consiste el protocolo asistencial elaborado así como las ventajas y cambios que pueden conllevar la implantación del mismo.

Por una parte, la aplicación del protocolo, es sencilla y no supone ningún cambio significativo en la forma de trabajo del centro de salud que se basa en el uso de historias clínicas electrónicas.

Por otra parte, el coste adicional de la implantación del protocolo se prevé ser mínimo, tanto a nivel económico como de esfuerzo del personal sanitario. Los controles analíticos de los niveles de prolactina pueden realizarse conjuntamente con las analíticas bioquímicas generales y el control del peso-talla y otras variantes clínicas de interés, puede realizarse bien por Enfermería de Salud Mental, bien por Enfermería de Atención Primaria, sin provocar una duplicidad del trabajo para que así la coordinación de la asistencia clínica sea mejor.

Finalmente, una vez aprobado el protocolo por parte de los médicos y enfermeros especialistas en Psiquiatría y Salud Mental, se procederá a añadirlo a los protocolos de actuación clínica de esta unidad con el objetivo de garantizar su accesibilidad a los facultativos.

Anexo IX. Proceso de monitoreo y evaluación.

Para poder evaluar el cumplimiento y el éxito de la implantación del presente protocolo, será necesario monitorizar los resultados de su aplicación. Los datos que se deben monitorizar y evaluar son los siguientes:

- Reproducibilidad en la práctica clínica del proceso diagnóstico.
- Eficacia en el diagnóstico de niveles altos de prolactina en sangre: tanto en pacientes con clínica característica como pacientes asintomáticos.
- Efectos de las diferentes opciones terapéuticas para normalizar niveles de prolactina dependiendo de la situación clínica del paciente.
- Aparición de complicaciones tras cambios en el tratamiento.
- Mejora de calidad de vida tras corregir hiperprolactinemia.
- Adherencia terapéutica a las diferentes estrategias.
- Control de los síntomas de la enfermedad de base tras haber modificado el tratamiento.

Además, para poder llevar a cabo la evaluación del protocolo sería interesante comparar con datos previos al cumplimiento del mismo. Con ello, podremos observar si existen cambios beneficiosos. Por ejemplo: podemos valorar la calidad del protocolo si los niveles elevados de prolactina y sus complicaciones asociadas mejoran tras instaurar una medida terapéutica de las propuestas, adecuándonos a la situación clínica del paciente en cuestión (en un paciente estable con tratamiento antipsicótico pero con niveles altos de prolactina, se añade aripiprazol, *¿qué cambios obtenemos con respecto a la situación basal?*).

También se podría crear una encuesta o formulario con el objetivo de que, tanto pacientes como profesionales, informaran sobre los cambios que ha supuesto el diagnóstico y posterior tratamiento de la hiperprolactinemia: tanto a nivel clínico como en cuanto a mejora de la calidad de vida se refiere. Para ello, podemos:

- Realizar entrevistas a los profesionales especialistas para conocer qué ha significado la aplicación del protocolo, es decir, si su práctica clínica se ha visto beneficiada o, por el contrario, se ha entorpecido tras la implantación de las recomendaciones correspondientes.

- Realizar entrevistas a los pacientes con el objetivo de conocer si, desde la implantación del protocolo, han disminuido los efectos adversos del tratamiento antipsicótico y cuál ha sido el impacto sobre su día a día. Para ello, sería interesante utilizar escalas que puntúen efectos adversos y su repercusión sobre la calidad de vida de los usuarios.

Anexo X. Proceso de actualización del protocolo.

En la actualidad, no se dispone de ningún protocolo en la Unidad de Salud Mental de Illes Columbretes ni en el departamento de salud correspondiente por lo que esta ha sido una aportación original y no una actualización de un protocolo previo.

Con ello, se pretende mejorar la asistencia prestada en este centro, dado que al estandarizar la asistencia por medio de un protocolo, se puede unificar criterios diagnósticos y terapéuticos de procesos prevalentes.

8 DECLARACIÓN DE INTERESES DE LOS PARTICIPANTES.

El autor declara no tener intereses con ninguna empresa farmacéutica y su aportación se basa en la imparcialidad. No se han recibido aportaciones de ningún tipo por parte de empresas o instituciones.

9 BIBLIOGRAFÍA

1. 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. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*. 1 de julio de 2016;9(3):158-73.
2. Roke Y, van Harten PN, Boot AM, Buitelaar JK. Antipsychotic medication in children and adolescents: a descriptive review of the effects on prolactin level and associated side effects. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. agosto de 2009;19(4):403-14.
3. Catherine Orr, Santosh Deshpande, Sonja Sawh, Philip M. Jones, Kamini Vasudev. Asenapine for the Treatment of Psychotic Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Psychiatry*. 1 de febrero de 2017;62(2):123-37.
4. Kim S-W, Shin I-S, Kim J-M, Bae K-Y, Yang S-J, Yoon J-S. Effectiveness of switching from aripiprazole to ziprasidone in patients with schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*. mayo de 2010;33(3):121-5.
5. Lee M-S, Song H-C, An H, Yang J, Ko Y-H, Jung I-K, et al. Effect of bromocriptine on antipsychotic drug-induced hyperprolactinemia: eight-week randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Psychiatry Clin Neurosci*. febrero de 2010;64(1):19-27.
6. Crespo-Facorro B, Ortiz-Garcia de la Foz V, Suarez-Pinilla P, Valdizan EM, Pérez-Iglesias R, Amado-Señaris JA, et al. Effects of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone on plasma prolactin levels in individuals with first episode nonaffective psychosis: Analysis of a randomized open-label 1year study. *Schizophr Res*. noviembre de 2017;189:134-41.

7. Kalkavoura CS, Michopoulos I, Arvanitakis P, Theodoropoulou P, Dimopoulou K, Tzebelikos E, et al. Effects of cabergoline on hyperprolactinemia, psychopathology, and sexual functioning in schizophrenic patients. *Exp Clin Psychopharmacol*. agosto de 2013;21(4):332-41.
8. Tsuboi T, Bies RR, Suzuki T, Mamo DC, Pollock BG, Graff-Guerrero A, et al. Hyperprolactinemia and estimated dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia: analysis of the CATIE data. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1 de agosto de 2013;45:178-82.
9. Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, Lello S. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecol Endocrinol*. julio de 2015;31(7):506-10.
10. 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*. 22 de agosto de 2013;13:214.
11. Anghelescu I, Wolf J. Successful switch to aripiprazole after induction of hyperprolactinemia by ziprasidone: a case report. *J Clin Psychiatry*. septiembre de 2004;65(9):1286-7.
12. 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;28(5):421-53.
13. 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*. 25 de febrero de 2015;27(1):4-17.
14. De Berardis D, Fornaro M, Serroni N, Marini S, Piersanti M, Cavuto M, et al. Treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia: an update on the role of the dopaminergic receptors D2 partial agonist aripiprazole. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. enero de 2014;8(1):30-7.

15. Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, Hazem A, Prasad C, Gathaiya NW, et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 24 de julio de 2012;1:33.
16. 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. *Curr Drug Saf*. abril de 2012;7(2):92-8.
17. Nunes LVA, Moreira HC, Razzouk D, Nunes SOV, Mari JDJ. Strategies for the treatment of antipsychotic-induced sexual dysfunction and/or hyperprolactinemia among patients of the schizophrenia spectrum: a review. *J Sex Marital Ther*. 2012;38(3):281-301.
18. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs*. 2004; 64(20):2291-314.
19. Salazar-López-Ortiz CG, Hernández-Bueno JA, González-Bárcena D, López-Gamboa M, Ortiz-Plata A, Porias-Cuéllar HL, et al. [Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia]. *Ginecol Obstet Mex*. febrero de 2014;82(2):123-42.
20. 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*. :150-68.
21. Halperin Rabinovich I, Cámara Gómez R, García Mouriz M, Ollero García-Agulló D. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia. *Endocrinol Nutr*. :308-19.
22. Melgar V, Espinosa E, Sosa E, Rangel MJ, Cuenca D, Ramírez C, et al. Diagnóstico y tratamiento actual de la hiperprolactinemia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 15 de enero de 2016;54(1):110-21.