

HIPOPROLACTINEMIA COMO POSIBLE EFECTO SECUNDARIO DEL ARIPIIPRAZOL



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO DE MEDICINA

AUTORA: ICIAR IGUIÑIZ MENDIOLA

TUTOR: CARLOS IMAZ RONCERO

Curso académico 2019-2020

Facultad de Medicina de Valladolid

Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Río Hortega

ÍNDICE

1.	RESUMEN.....	1
2.	PALABRAS CLAVE.....	1
3.	INTRODUCCIÓN.....	2
3.1.	Prolactina e hipoprolactinemia.....	2
3.2.	Antipsicóticos y prolactina. Agonistas parciales. Aripiprazol.....	4
4.	HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	5
5.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
5.1.	Diseño.....	6
3.2	Búsqueda bibliográfica. Estrategia de búsqueda.....	6
5.2.	Criterios de inclusión.....	7
5.3.	Aspectos éticos.....	7
6.	RESULTADOS.....	8
6.1.	Descripción de los casos clínicos.....	8
6.1.1.	CASO 1.....	8
6.1.2.	CASO 2.....	9
6.2.	Resultados de la búsqueda bibliográfica. Comparación de los casos.....	10
7.	DISCUSIÓN.....	12
8.	CONCLUSIONES.....	15
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	16
10.	ANEXOS.....	20

1. RESUMEN

La hipoprolactinemia es una alteración infrecuente y que ha sido poco estudiada. Las causas que se han descrito son alteraciones genéticas, situaciones de daño pituitario y fármacos agonistas dopaminérgicos. Sus posibles repercusiones clínicas no están claras. La hiperprolactinemia, al contrario, es una alteración mucho más conocida. Los antipsicóticos son la causa más frecuente de hiperprolactinemia patológica.

El Aripiprazol es un fármaco agonista parcial de la dopamina. Esto hace que tenga una menor tendencia a elevar los niveles de prolactina y parece que, en algunos casos, puede llegar a desarrollarse una hipoprolactinemia. Su uso se ha extendido en los últimos años, tanto en adultos como en niños.

En este trabajo presentamos los casos de dos pacientes con esquizofrenia que han presentado hipoprolactinemia durante el tratamiento con Aripiprazol. Ninguno de los pacientes presentó síntomas relacionados con la hipoprolactinemia y no se han encontrado otras causas que lo expliquen. Cuando se terminó el estudio continuaban con Aripiprazol.

Se ha realizado una revisión del tema y una búsqueda bibliográfica para estudiar otros casos de hipoprolactinemia inducida por Aripiprazol, las causas y factores con las que se relacione la hipoprolactinemia y sus repercusiones clínicas.

El objetivo de este trabajo es estudiar este posible efecto adverso del Aripiprazol hasta ahora poco reconocido, así como evaluar su posible significación clínica en base a la bibliografía disponible.

En conclusión, se recomienda controlar los niveles de prolactina a pacientes con Aripiprazol y estudiar las consecuencias de la hipoprolactinemia, entre ellas, posibles alteraciones en la función sexual, ósea y sistema inmunitario.

2. PALABRAS CLAVE.

Hipoprolactinemia, Aripiprazol, Prolactina, Antipsicóticos.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. Prolactina e hipoprolactinemia.

La prolactina es una hormona polipeptídica que se secreta en la hipófisis anterior por las células lactotróficas especializadas (1). La mayoría de la prolactina que se secreta tiene un peso molecular de 23kD, aunque hay variantes moleculares con distintos pesos y formas moleculares (1). Se secreta de forma pulsátil, con alrededor de 10 picos al día (2). Su secreción y la proliferación de las células lactotróficas están bajo el control de la dopamina, cuyo soporte anatómico son los tractos dopaminérgicos tuberoinfundibulares principalmente (1,3). Las células lactotróficas tienen una intensa capacidad basal secretora de prolactina, inhibida mediante una liberación elevada de dopamina, que actúa sobre los receptores D₂ dopaminérgicos (D₂R) de la membrana de las células lactotróficas (3). La prolactina a su vez estimula la secreción hipotalámica de dopamina, ejerciendo un feedback negativo sobre su propia secreción (3). Otros factores que intervienen estimulando su secreción son los estrógenos, la TRH, el péptido intestinal vasoactivo o el péptido asociado a GnRH (GAP), este último en paradigmas experimentales (3).

Tiene alrededor de 300 funciones en diferentes órganos y especies, pero, salvo su importancia en la lactancia, por el momento no se ha establecido cuáles son realmente relevantes en los humanos, (4). Sus receptores están ampliamente distribuidos por diversos tejidos y sus agonistas fisiológicos son las hormonas lactotróficas (GH, lactógeno placentario y prolactina), lo que dificulta la identificación de funciones y consecuencias patológicas en situaciones de valores anormales de prolactina (1). En cuanto a la homeostasis metabólica, se sabe que tiene un papel en la sensibilidad periférica de insulina y acciones orexigénicas en el sistema nervioso central, promoviendo el balance energético positivo (4,5). Tiene funciones importantes en los folículos pilosos (6). También se ha visto una relación con el remodelado óseo, aunque se desconocen los mecanismos exactos (3,7). Esta hormona estimula tanto la inmunidad celular como la humoral, y ha mostrado tener una labor importante en enfermedades autoinmunes, promoviendo la autoinmunidad (8). Su disminución con Bromocriptina disminuye el desarrollo y actividad de enfermedades como el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide (9). La prolactina suprime la producción de hormonas sexuales en las gónadas (10). Por último, se han establecido numerosos vínculos entre la prolactina, el entorno y el estrés fisiológico (11).

Los valores normales de prolactina son de 10-25 ng/ml en mujeres y de 10-20 ng/ml en hombres (12). Estos niveles varían con factores externos e internos y se elevan ante

situaciones de estrés agudo (12), así como en el embarazo y lactancia, situaciones en las que los alcanzan los 200 y 300 ng/ml, respectivamente (13).

La hipoprolactinemia es un concepto para el que no se ha encontrado una definición clara, ni en guías de asistencia clínica ni en la bibliografía de Medicina Interna. Hace referencia a niveles plasmáticos de prolactina anormalmente bajos, que se traduce en un déficit de prolactina. En 2008 la FDA definió la hipoprolactinemia en niños y adolescentes como valores de <3 ng/ml en mujeres y <2 ng/ml en varones (14). Se trata de una condición rara, con aproximadamente unas pocas docenas de casos publicados desde 1975 (15).

Las causas de hipoprolactinemia que se han descrito están relacionadas con la alteración de las células lactotróficas responsables de su secreción fisiológica, particularmente durante el embarazo o la lactancia, o con fármacos como los agonistas dopaminérgicos, que inhiben su secreción (15). Se han descrito alteraciones en los genes POU1F1, PROP1, LHX3, LHX4, HESX1, OTX2, IGSF1 y GNAS, que impiden el desarrollo normal de la línea de células lactotróficas y de otras líneas celulares (16–18). En cuanto a las causas adquiridas, además de las farmacológicas, se han descrito casos secundarios a lesiones en las células lactotróficas, como en el Síndrome de Sheehan, tumores, lesiones quirúrgicas, lesiones inflamatorias, alteraciones autoinmunes (hipofisitis y sarcoidosis) o infección por tuberculosis (19,20). En todos estos casos, la hipoprolactinemia ocurre a menudo junto con otras deficiencias hormonales (3).

En relación con sus posibles consecuencias, se ha aceptado que su única relevancia clínica es la incapacidad para la lactancia y que no requiere tratamiento, por lo que ha cobrado poco interés en la literatura científica y se han realizado escasos estudios (21). Sin embargo, la hipoprolactinemia en hombres se ha asociado con una reducción de la calidad espermática, en concreto con una disminución de la motilidad, número y morfología de los de los espermatozoides, hipoandrogenismo y un grado relativo de infertilidad (22–24). Estos efectos parecen estar mediados por una supresión de la secreción de testosterona (23). Se desconoce si la hipoprolactinemia puede tener consecuencias relacionadas con otras funciones fisiológicas que están bajo la influencia de la prolactina, como son la maduración sexual, mineralización ósea y funciones relacionadas con el metabolismo (25). Asimismo, se desconocen posibles consecuencias de la hipoprolactinemia a largo plazo.

3.2. Antipsicóticos y prolactina. Agonistas parciales. Aripiprazol.

El efecto más conocido de los antipsicóticos sobre la prolactina es la hiperprolactinemia, asociada con frecuencia a estos fármacos debido a su acción inhibitoria sobre los D₂R en la vía tuberoinfundibular del hipotálamo (26). Las probabilidades de elevar los niveles difieren mucho entre los fármacos, perfiles que se explican en parte por una asociación de la velocidad de disociación del D₂R y la prolactina o por la capacidad de atravesar la barrera hemato-encefálica, que varían en función del antipsicótico (27). Los polimorfismos genéticos de D₂R también pueden explicar la susceptibilidad de algunas personas para desarrollar hiperprolactinemia (28,29).

Dentro del grupo de antipsicóticos atípicos, en los últimos años se han desarrollado moléculas agonistas parciales, de las que se han aprobado el Aripiprazol, el Brexpiprazol y la Cariprazina (14,30,31). Los agonistas de la dopamina (como la Bromocriptina) suprimen la secreción de prolactina, y por tanto, el agonismo parcial de estos antipsicóticos explica su menor tendencia a elevar los niveles de prolactina (27). La Cariprazina y el Aripiprazol han mostrado disminuir los niveles de prolactina, tanto a corto como a largo plazo, y también en asociación con otros antipsicóticos en el caso del Aripiprazol, incluso con dosis bajas (3 mg/día) (32–36). El Aripiprazol en monoterapia o combinación se recomienda como fármaco de elección en el manejo de la hiperprolactinemia inducida por fármacos (37,38). Sin embargo, una de las guías advierte que este fármaco en combinación puede reducir la eficacia del otro antipsicótico debido a su efecto agonista parcial y competitividad del receptor (39). En ocasiones este fármaco también puede producir hiperprolactinemia (27,40).

El Aripiprazol fue el primer antipsicótico agonista parcial aprobado por el FDA, en 2002 para el tratamiento de la esquizofrenia y en 2004 para la manía aguda (41). Desde entonces su uso ha ido creciendo y ha sido aprobado también para el trastorno bipolar y como adyuvante en la depresión, con indicaciones también en niños y adolescentes a partir de 10 años (42). También se utiliza para tratar trastornos del espectro autista y el síndrome de Tourette (43). Su vida media es de aproximadamente 60 horas y con una administración diaria se alcanzan niveles séricos estables en un periodo de 14 días (44). En las dosis recomendadas, parece ser seguro y bien tolerado (45).

Sobre los D₂R ha mostrado tener una farmacología única que ha desplazado la conceptualización desde el agonismo parcial a la selectividad funcional (42). Este concepto postula que una molécula puede producir una combinación de activación e inhibición sobre un receptor, activando sólo algunas de las vías de transducción, debido a una conformación específica y compleja ligando-receptor (42). Dentro de las

subfamilias de receptores, la selectividad funcional puede aplicarse a los receptores asociados a proteínas G, entre los que se encuentra el D₂R (42). Los efectos del Aripiprazol sobre las distintas vías de transducción de D₂R varían en función de la región cerebral y entorno celular, así como del tipo de receptor (largo o corto) y su nivel de expresión y de reserva (41). Debido a estas propiedades el Aripiprazol puede actuar como estabilizador dopaminérgico, reduciendo la dopamina en las regiones con una actividad alta y elevándola en regiones con una baja actividad dopaminérgica (41). Muchas cuestiones acerca de su mecanismo de acción y efectos intracelulares están aún por resolverse, en parte debido a su perfil de receptor pleiotrópico (42). En conjunto, sus efectos se deben a una combinación de las acciones sobre los D₂R e interacciones con otros receptores, particularmente los subtipos 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} y D₃ (46).

Por otro lado, además de los diferentes perfiles de cada fármaco, también hay factores individuales que afectan a la secreción de prolactina en respuesta al tratamiento antipsicótico. Los niveles de prolactina con su administración son mayores en mujeres que en hombres, lo que se explica por la capacidad de los estrógenos para elevar la prolactina, mejorar la respuesta a otros factores que estimulan su liberación, aumentar el número de células lactotróficas y disminuir el contenido de dopamina en el hipotálamo (47). Asimismo, las mujeres presentan niveles de prolactina más elevados durante la edad fértil (27).

Los efectos adversos de los fármacos pueden ser especialmente importantes en poblaciones vulnerables como los niños (≤ 12 años) y los adolescentes (12 – 18 años) (33). La mayoría de antipsicóticos han mostrado tener una tendencia a elevar los niveles medios de prolactina respecto a los niveles basales, especialmente la Risperidona y Olanzapina (49). Sin embargo, el tratamiento con Aripiprazol, al igual que en los adultos, se ha asociado con una disminución de los niveles de prolactina en esta población (27).

4. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Dos pacientes del área de psiquiatría de nuestro hospital han presentado hipoprolactinemia coincidiendo temporalmente con el tratamiento de Aripiprazol, lo que pensamos que puede estar relacionado con dicho fármaco y que ha sido el punto de partida de este trabajo.

El objetivo principal es estudiar la hipoprolactinemia como posible efecto secundario del Aripiprazol. Para ello, se han descrito los dos casos que han presentado hipoprolactinemia en nuestro hospital y se ha revisado la bibliografía disponible acerca de las causas de hipoprolactinemia, sus posibles consecuencias e importancia en la

práctica clínica. Asimismo, se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica sobre casos de hipoprolactinemia en relación con el Aripiprazol, para valorar si se han descrito otros casos similares a los nuestros. Finalmente, se ha realizado un análisis comparativo entre los casos hallados y los nuestros, en busca de similitudes y diferencias. Con todo ello, se ha tratado de llegar a conclusiones que puedan tener un impacto significativo en la práctica clínica.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño.

En primer lugar, se han descrito los casos de dos pacientes de nuestro hospital que desarrollaron hipoprolactinemia durante el tratamiento con Aripiprazol, en formato de caso clínico y siguiendo la guía CARE (Anexo 1).

A continuación, se ha realizado una revisión de ensayos clínicos y estudios de sociedades científicas dedicadas a la salud en los que se describan casos de pacientes que hayan desarrollado una hipoprolactinemia a causa de un tratamiento antipsicótico.

3.1 Reporte de casos. Recogida de datos.

Se han recogido exclusivamente los datos necesarios para la descripción del caso; éstos son, los datos demográficos, analíticos y los relacionados con la enfermedad psiquiátrica y desarrollo de la hipoprolactinemia. La información se ha utilizado para la realización del reporte de los casos, con fines de investigación científica.

3.2 Búsqueda bibliográfica. Estrategia de búsqueda.

Se realizó una búsqueda de artículos y ensayos clínicos en las principales bases de datos del área de la medicina, concretamente en las internacionales Pubmed, Cochrane CENTRAL, WOS y JSTOR y nacionales Scielo, MEDES y CINAHL. La búsqueda se realizó el 1 de febrero de 2020 en castellano y en inglés, y se buscaron todos los artículos publicados hasta la fecha para poder valorar toda la bibliografía disponible acerca del tema.

Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente ecuación de búsqueda: (((hypoprolactinemia) OR "prolactin deficiency")) AND (((aripiprazole[Title/Abstract]) OR abilify[Title/Abstract]) OR antipsychotic[Title/Abstract]), y se obtuvieron 3 resultados. En WOS se utilizó la siguiente ecuación: TS= (Hypoprolactinemia OR "prolactin deficiency") AND TS= (Antipsychotic OR Aripiprazole OR Abilify), y se obtuvieron 7 resultados. Y en CINAHL se utilizó la siguiente ecuación: (TX hypoprolactinemia OR TX "prolactin

deficiency") AND (TI antipsychotics OR AB antipsychotics OR TI abilify OR TI aripiprazole OR AB abilify OR AB aripiprazole), y se obtuvieron 3 resultados.

Por otro lado, en Cochrane CENTRAL la búsqueda se realizó utilizando los términos Aripiprazole OR "antipsychotic drug" OR "Abilify" in Title Abstract Keyword AND hypoprolactinemia OR "prolactin deficiency" in All Text; en JSTOR utilizando la ecuación (ti:((aripiprazole OR antipsychotic OR abilify)) AND ((hypoprolactinemia OR "prolactin deficiency"))); en Scielo utilizando ((aripiprazole) OR (antipsychotic) OR (abilify)) AND ((hypoprolactinemia) OR (prolactin deficiency)), y en MEDES (("hipoprolactinemia"[todos]) AND (((("ARIPIPRAZOL"[todos]) OR "ANTIPSICÓTICO"[todos]) OR "ABILIFY"[todos]))).

Tras a búsqueda se obtuvieron en total 13 resultados. 4 de ellos se descartaron por tratarse de artículos repetidos, otros 3 se descartaron porque no tratan del tema que se quería estudiar ni mencionan pacientes que hayan desarrollado hipoprolactinemia con antipsicóticos; uno de ellos una revisión acerca de la hiperprolactinemia inducida por antipsicóticos (1), otro acerca de la relación de la prolactina con la psicopatología y la discinesia tardía (50), y otro sobre el efecto del Aripiprazol como atenuante en la hiperprolactinemia post-electroconvulsiva (51). Otro de los artículos se descartó porque estudia el descenso de la prolactina con Aripiprazol pero no menciona ni los valores de referencia ni si hubo pacientes que presentaron niveles por debajo de éstos (52). Finalmente, los artículos que se seleccionaron y que se comentarán a lo largo de este trabajo fueron 5 (25,53–56).

Por otro lado, a través de otras fuentes bibliográficas se han encontrado otros dos estudios que presentan pacientes con hipoprolactinemia con Aripiprazol y que se han incluido en la discusión (40,57).

5.2. Criterios de inclusión.

Se utilizaron para el estudio tanto los reportes de casos de pacientes que hubiesen presentado hipoprolactinemia durante el tratamiento antipsicótico, como los estudios en los que se haya notificado este problema en alguno de los pacientes.

5.3. Aspectos éticos

Para la realización de este trabajo se ha obtenido la aprobación del Comité de Ética de la investigación con Medicamentos (CEIm) del Área de Salud Valladolid Oeste, con informe favorable del 31 de enero de 2020 (Anexo 2).

Para la realización de los casos clínicos se ha mantenido la confidencialidad de los pacientes. Los pacientes han formado parte de un ensayo clínico en relación con su

tratamiento antipsicótico y nos hemos respaldado en el consentimiento del ensayo para poder acceder a sus datos y realizar el estudio.

6. RESULTADOS

6.1. Descripción de los casos clínicos

6.1.1. CASO 1

Varón de 35 años con esquizofrenia de sintomatología predominantemente negativa, con desorganización e inhibición. Presenta un lenguaje pobre e inhibición psicomotora, con tendencia al aislamiento, falta de contacto con el entorno y embotamiento afectivo. Manifiesta tener falta de iniciativa y dificultades de concentración. En ocasiones movimientos estereotipados inespecíficos y nerviosismo. Desde el 2017 se ha mantenido estable sin progresión de los síntomas ni episodios psicóticos. Realizó estudios de arquitectura. Actualmente no trabaja y tiene un entorno familiar estable, con una vida social muy limitada. Es fumador compulsivo de larga evolución y no consume otras drogas.

No refiere antecedentes familiares psiquiátricos. No tiene antecedentes personales de interés y presenta un deterioro cognitivo compatible con Enfermedad de Alzheimer.

Con respecto a su historia psiquiátrica, fue diagnosticado de esquizofrenia hebefrénica/desorganizada en 2007 y tiene antecedentes de ingresos por episodios psicóticos en 2006, 2007, 2009, 2016 y 2017. A lo largo de la evolución ha tenido un predominio de síntomas negativos progresivos que han limitado su vida social y laboral, y se mantiene estable desde el último ingreso en 2017., Todas las exploraciones por aparatos que se le realizaron fueron normales y durante este periodo mantuvo una función tiroidea normal. No hay datos de otros estudios hormonales ni signos de otras alteraciones que sugieran disfunción pituitaria. La última prueba de imagen cerebral que se le realizó, un TC del 2016, no muestra alteraciones en la hipófisis. Tampoco ha consultado en ese periodo por ningún síntoma que se relacione con la hipoprolactinemia.

En cuanto al tratamiento de la esquizofrenia, empezó con Olanzapina y Aripiprazol en 2007 y a los meses se le modificó por Palmitato de Paliperidona hasta enero del 2018, momento en el que empezó con Aripiprazol 20 mg/día y se retiró Palmitato de Paliperidona progresivamente. Los datos acerca de su tratamiento y mediciones de prolactina se resumen en el Anexo 2.

En el momento del estudio, además del Aripiprazol, tomaba Lorazepan, Memantina y Biperideno, fármacos sobre los que no se ha descrito que alteren la prolactina.

A pesar de no disponer de análisis con los niveles de prolactina del paciente en un periodo de 2 años, coincide que en el último análisis en el que presenta hiperprolactinemia seguía en tratamiento con Palmitato de Paliperidona, y el siguiente, ya con Aripiprazol, presenta una hipoprolactinemia, lo que sugiere que su desarrollo de pueda tener alguna relación con el cambio de tratamiento y el comienzo con Aripiprazol. La ausencia de clínica y de alteraciones hormonales conocidas hacen poco probable que la causa de la hipoprolactinemia sea genética o secundaria a un daño de la hipófisis. El paciente tampoco ha estado en tratamiento con otros agonistas dopaminérgicos que justifiquen los niveles de prolactina. El único factor que se ha encontrado que haya podido influir en los valores de prolactina es el consumo habitual de tabaco.

La hipoprolactinemia fue un hallazgo casual en el contexto de un ensayo clínico al que no se le dio importancia clínica y que no supuso ningún cambio en el tratamiento, desconociéndose su evolución.

6.1.2. CASO 2

Paciente varón de 35 años con esquizofrenia simple que se ha mantenido estable desde 2011. Presenta conducta ligeramente desorganizada y cierta inhibición, con bloqueo ocasional y apatía. Además, tiene actividad delirante ocasional con pensamientos telepáticos. Está adaptado al entorno y tiene un entorno familiar y laboral estables. Es fumador de 20-30 cigarrillos/día y bebedor ocasional, no consume otras drogas.

No refiere antecedentes familiares psiquiátricos ni antecedentes personales de interés.

En cuanto a la psiquiátrica personal, tuvo dos ingresos por psicosis en 2005, 2009 y un tercer ingreso en 2011, momento en el que se le diagnosticó de esquizofrenia simple. Desde entonces se ha mantenido estable y no ha tenido más ingresos, con persistencia de ciertos síntomas negativos que no han progresado con el tiempo.

En el contexto de la participación en un ensayo clínico se le realizaron análisis periódicos desde abril del 2018 hasta noviembre 2019. En todos ellos presento hipoprolactinemia, con valores de 0.8 – 1.1 ng/mL (valores de referencia 2.1 – 17.7 ng/mL). No se tienen analíticas previas en las que se le hayan medido los niveles de prolactina, por lo que se desconocen los valores hasta el 2018.

Durante este periodo el paciente mantuvo su tratamiento con Aripiprazol 10 mg/día y no tenía más medicación. Todas las exploraciones por aparatos que se le realizaron fueron

normales y mantuvo una función tiroidea normal. No hay datos de otros estudios hormonales ni signos de otras alteraciones que sugieran disfunción pituitaria. Su última prueba de imagen cerebral, una RMN de 2009, no muestra alteraciones en la hipófisis. Tampoco ha consultado por otros síntomas que se relacionen con la hipoprolactinemia.

En relación con el tratamiento, empezó con Olanzapina en el 2005. En 2009 se le añadió Risperidona y en junio del 2010 se le volvió a retirar, volviendo a monoterapia con Olanzapina. En agosto se le cambió a Aripiprazol por ganancia de peso, añadiéndolo al tratamiento y con bajada progresiva de Olanzapina hasta retirada. Se mantiene con Aripiprazol 10 mg/día hasta el 2018.

No se ha encontrado ninguna causa que justifique el desarrollo de la hipoprolactinemia en este paciente, y se sugiere que pueda estar relacionada con el tratamiento con Aripiprazol, si bien es cierto que al no tener análisis previos al inicio del tratamiento no se pueda establecer una relación temporal entre ambos hechos. La ausencia de clínica y de alteraciones hormonales conocidas hacen poco probable que la causa de la hipoprolactinemia sea genética o secundaria a un daño de la hipófisis. El paciente tampoco ha estado en tratamiento con otros agonistas dopaminérgicos que justifiquen los niveles de prolactina. Al igual que en el caso anterior, el paciente es fumador habitual, lo que ha podido influir en los niveles de prolactina.

En este caso tampoco se le dio importancia clínica al hallazgo de la hipoprolactinemia y no supuso ningún cambio en el tratamiento, desconociéndose su evolución.

6.2. Resultados de la búsqueda bibliográfica. Comparación de los casos.

En el Anexo 5 se adjuntan los datos demográficos y características clínicas de los pacientes, y en el Anexo 6 los datos referentes a su tratamiento antipsicótico y a la hipoprolactinemia. Se han incluido los 5 trabajos encontrados tras la búsqueda bibliográfica (25,53–56) junto con los datos de los pacientes de nuestro hospital (*Caso 1* y *Caso 2*). Todos son estudios observacionales, 2 de ellos retrospectivos (53,56), 2 prospectivos (25,55) y 1 reporte de caso (54). El número total de casos de hipoprolactinemia en pacientes con Aripiprazol que se ha hallado es de 88. Además, se han notificado otros casos de hipoprolactinemia, 1 en un paciente con Quetiapina (25) y 4 en pacientes cuyo tratamiento no se menciona (55).

Hay un ligero predominio de varones, de 52 – 58.3% en los estudios en los que se conoce el sexo, siendo varones también los 3 casos de los reportes. En cuanto a la edad de los pacientes, en 4 de los estudios los pacientes son adultos de 22 – 73 años, al igual que los *Caso 1* y *Caso 2*. En uno de los estudios los pacientes son niños y jóvenes de

4 a 19 años (25). En este trabajo, se asoció el desarrollo de hipoprolactinemia con el tratamiento con Aripiprazol y con la etapa prepuberal. En los estudios en los que se ha aportado, la proporción de pacientes que han desarrollado hipoprolactinemia es del 44 – 45.7 %. Hay que tener en cuenta que se trata de muestras pequeñas en algunos casos (55,56), de 20 y 25 pacientes respectivamente, y que en el otro estudio (58), sólo se midió la prolactina a algunos pacientes, por lo que estos pacientes podrían tener otros factores que les hiciesen más susceptibles a desarrollar la hipoprolactinemia. En el estudio (25) la muestra es algo mayor, de 116 pacientes, y todos son niños y adolescentes.

En cuanto a la patología por la que estaban en tratamiento, la esquizofrenia es la que aparece con mayor frecuencia. En uno de los casos el paciente presenta la hipoprolactinemia tras su primer brote psicótico (54).

La hipoprolactinemia se ha presentado con dosis variables de Aripiprazol de entre 5 – 30 mg/día. Parece que hay un predominio del Aripiprazol en monoterapia, salvo en los estudios (55,58), en los que no se aporta la proporción de pacientes en mono y politerapia. Los valores límite para el desarrollo de hipoprolactinemia varían de 2.1 a 6.13 ng/ml. Sólo hay una publicación (58) con valores de referencia diferentes para ambos sexos. El estudio (53) es el único que aporta los valores medios y desviación estándar de los pacientes con hipoprolactinemia (1.61 ng/ml \pm 1.2). En el estudio (25) sólo se aporta el valor de referencia y el número de pacientes que mostraron niveles por debajo, mientras que en el estudio (55) se aporta el valor de referencia y datos estadísticos como la odds de presentar hipoprolactinemia con Aripiprazol y la odds ratio.

Salvo en los reportes de casos, en ninguno de los estudios se dan los valores individuales ni la evolución de la hipoprolactinemia, por lo que desconocemos su duración en el tiempo y evolución. En estos estudios tampoco se mencionan los tratamientos antipsicóticos y niveles de prolactina previos.

En el reporte de caso (54), con el tratamiento previo al Aripiprazol (Olanzapina 2.5 mg/día) el paciente presentó hiperprolactinemia (27.4 ng/ml). Esto coincide con el Caso 1, que en las mediciones entre el 2008 y 2016 presentó hiperprolactinemia.

En los estudios (25,55,56), no se menciona si los pacientes desarrollaron síntomas relacionados con la hipoprolactinemia ni si se realizaron más pruebas. En el estudio (53), a 11 de los 12 casos se les midió la prolactina por un empeoramiento de su cuadro de psicosis, aunque se desconoce su posible relación con la hipoprolactinemia; no se describen otros síntomas ni hay constancia de que se les realizasen otros estudios. En

los casos (54), *Caso 1* y *Caso 2*, las exploraciones físicas que se les realizaron mientras presentaban hipoprolactinemia fueron normales, y los pacientes estaban asintomáticos. Las últimas pruebas de imagen cerebrales que tenían no mostraban alteración pituitaria que sugiriese otra causa para la hipoprolactinemia.

7. DISCUSIÓN.

La bibliografía disponible acerca de la hipoprolactinemia con Aripiprazol es escasa. Ha habido una tendencia en los estudios a dar los valores medios de prolactina o la media de la variación de la muestra, omitiendo los valores individuales, lo que dificulta la interpretación de los números exactos de pacientes que desarrollan hiper o hipoprolactinemia (27). En algunos estudios sobre el Aripiprazol en los que se manifiesta que descienden los niveles de prolactina, tampoco se aportan los valores individuales ni se comenta si ha habido pacientes con niveles por debajo de los basales. Esto podría conllevar una infradetección de casos de hipoprolactinemia por Aripiprazol (54).

En los estudios analizados hay un predominio de hipoprolactinemia en hombres. Esto coincide con la bibliografía disponible, tanto en condiciones basales como en los pacientes con Aripiprazol a corto y largo plazo (35,37,38,40).

La proporción de pacientes que presentan hipoprolactinemia parece alta tanto en poblaciones de niños y jóvenes (56) como en adultos (55). Los datos de niños y adolescentes coinciden con una revisión de ensayos clínicos y artículos realizados hasta el 2012 acerca del efecto del Aripiprazol en el desarrollo de hipoprolactinemia en niños (n=1203), que indica que el 60% de pacientes por debajo de los 13 años tratados con Aripiprazol presentan niveles de prolactina por debajo de los normales, a diferencia del 8.3% en niños no tratados (57). Además, se aportan los datos de dos estudios que concluyen que la proporción es del 30-32% en el caso de los adolescentes tratados (57). Esta población parece alcanzar concentraciones estables más elevadas y dosis sanguíneas máximas más rápido que los adultos para las mismas dosis de Aripiprazol, apoyando la hipótesis de que este grupo pueda ser más susceptible a los efectos adversos dosis-dependientes del Aripiprazol (59). Por otro lado, en el trabajo (25) se relacionó la hipoprolactinemia con el estado prepuberal. El estudio duró tres meses, en los que se estudiaron los valores de prolactina, por lo que se desconoce la evolución de la hipoprolactinemia en estos pacientes, y en caso de que se mantuviese, si tuvo repercusiones a largo plazo. Otro estudio en niños y adolescentes mostró una incidencia mayor de hipoprolactinemia en niñas prepuberales y con estadios de menor maduración sexual, sin alcanzar diferencias significativas (40). Esto podría explicarse también por el

papel de los esteroides en las mujeres en edad fértil. En este estudio la hipoprolactinemia se asoció también con la obesidad, lo que coincide con otro estudio realizado en niños obesos (8).

En los casos *Caso 1* y (54), los pacientes presentaron hiperprolactinemia previa a la hipoprolactinemia. El Aripiprazol se utiliza a menudo tras el fracaso de otros antipsicóticos, así como en el tratamiento de a hiperprolactinemia inducida por antipsicóticos (57). Algunos autores han advertido de una posible reducción del efecto antipsicótico por la combinación con Aripiprazol (60). Se desconoce si existe relación entre el uso de otros antipsicóticos o la presencia de hiperprolactinemia previa con el desarrollo de hipoprolactinemia. En el trabajo (53), como se ha mencionado previamente, a 11 de los 12 pacientes con hipoprolactinemia se les midió la prolactina por un empeoramiento de la clínica de psicosis, pero se desconocen los niveles previos de prolactina, y por tanto, si hay una relación causal.

En cuanto a la dosis de Aripiprazol, resulta difícil interpretar los resultados dado que ninguno de los estudios aporta datos individuales de dosis de tratamiento y niveles de prolactina; sin embargo, en los estudios (53,55) las dosis medias son elevadas (19,5 y 17,3 mg/día, respectivamente). Se ha visto que el porcentaje de hipoprolactinemia en niños y adolescentes con Aripiprazol es dosis dependiente (57), por lo que cabe esperar un efecto similar en adultos. En estos estudios tampoco se aporta información sobre otros tratamientos de los pacientes. Hay que tener en cuenta que algunas moléculas tienen interacción con el metabolito activo del Aripiprazol, como los inhibidores de CYP2D6 y de CYP3A4, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, la Quinidina, o el Ketoconazol por ejemplo (14,61). El uso concomitante de estos fármacos sin la reducción recomendada de dosis de Aripiprazol podría influir en el desarrollo de hipoprolactinemia.

En los estudios analizados se describen también casos de hipoprolactinemia con fármacos distintos al Aripiprazol. Esto coincide con estudios realizados en niños y adolescentes, que muestran que antipsicóticos como la Olanzapina, Risperidona y Paliperidona también pueden producir hipoprolactinemia en menor medida (40).

Ninguno de los pacientes de los casos clínicos presentó síntomas relacionados con la hipoprolactinemia. Sin embargo, se desconoce si los pacientes del resto de estudios tuvieron alguna repercusión clínica, por lo que no podemos sacar conclusiones acerca de las posibles consecuencias de la hipoprolactinemia. El escaso conocimiento acerca de las implicaciones de una deficiencia de prolactina tanto a corto como a largo plazo dificulta la identificación de posibles síntomas, así como de la propia hipoprolactinemia.

La prolactina está implicada en funciones fisiológicas como la maduración y función sexual, el metabolismo óseo, el balance energético o la regulación del sistema inmune, funciones que se ven alteradas con la hiperprolactinemia (5,11,62,63). Por tanto, cabe esperar que una disminución de esta hormona también produzca alteraciones sobre estos sistemas a largo plazo.

Por otro lado, los dos pacientes de nuestro hospital (*Caso 1* y *Caso 2*) eran fumadores de larga evolución. Se sabe que existe una asociación entre el tabaco y los niveles de prolactina, aunque los mecanismos son complejos. En fumadores crónicos, se produce una inhibición de la secreción de prolactina, que parece estar mediada por la activación de los receptores nicotínicos en las neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares, activando la secreción de dopamina (64). También parece que hay otros mecanismos implicados, como las acciones antiestrogénicas del tabaco (65). Se ha visto que la respuesta disminuida a los opioides que se produce en los fumadores también podría estar implicada en una secreción disminuida de prolactina (66). Por último, en un estudio en el que se utilizan líneas células de rata GH3, la nicotina mostró disminuir la regulación del gen de la prolactina (67). La prevalencia del tabaco es mayor en la población esquizofrénica, y en pacientes con tratamiento antipsicótico, se ha mostrado una correlación negativa entre el consumo de tabaco y los niveles de prolactina (68). Se desconoce si estos niveles pueden descender por debajo de los niveles de prolactina basales y producir hipoprolactinemia. Se ha pensado que el tabaquismo puede contribuir a la variabilidad de las concentraciones sanguíneas de prolactina inducida por antipsicóticos (68), pero se desconoce su efecto junto con fármacos agonistas parciales, como el Aripiprazol. Por otro lado, esta asociación se debe en parte al efecto inductor potente del tabaco sobre la enzima cP450 1A2, resultado en la reducción de ciertos fármacos antipsicóticos (68), pero el Aripiprazol no se metaboliza con esta enzima por lo que no se vería influida.

En los estudios analizados hay disparidad de valores de referencia para el desarrollo de hipoprolactinemia, con valores diferentes para ambos sexos en el estudio (58). En ninguno de ellos se dan datos acerca de las características en las que se ha tomado. En muchas de las publicaciones relacionadas con la prolactina, los datos acerca de las características en las que se mide y de los niveles normales de prolactina son pobres, y las guías acerca de la medición de prolactina tampoco dan información acerca de la hora y condiciones en las que debe tomarse (12). Además, hay variabilidad entre las unidades de medida en las que se expresan los niveles de prolactina; los niveles de US se presentan habitualmente en ng/ml, mientras que en UK y EU se suelen dar en mIU/l

(69). Existe gran variabilidad en los valores de referencia entre laboratorios (58). Todo ello aporta una mayor dificultad a la hora de valorar los niveles de normalidad de la prolactina y de realizar estudios acerca de su significación clínica y consecuencias en función de los niveles.

En ninguno de los estudios analizados se mencionan datos genéticos de los pacientes, por lo que no se puede relacionar la hipoprolactinemia con genotipos concretos. En el caso del Aripiprazol se ha visto una asociación entre los niveles de prolactina y las variantes rs6280 del receptor dopaminérgico D₃, rs 3813929 del receptor serotoninérgico HTR2C y polimorfismos del citocromo P450 2D6, una de las principales enzimas que metabolizan el Aripiprazol (37,38).

Por último, en estos estudios los pacientes no tienen tratamiento antipsicótico con otros agonistas parciales, por lo que no se pueden sacar conclusiones acerca de un posible desarrollo de hipoprolactinemia con estos fármacos.

8. CONCLUSIONES

La hipoprolactinemia puede ser un efecto adverso desconocido hasta el momento de la terapia antipsicótica, y más concretamente del Aripiprazol. Para su identificación, se aconseja que se analicen los niveles de prolactina en pacientes con este fármaco. Se requiere de un estudio en profundidad para conocer las posibles implicaciones clínicas de la hipoprolactinemia, tanto a corto como a largo plazo, ya que hasta la fecha no se le ha dado importancia clínica y se ha omitido. Asimismo, se requiere estudiar los posibles factores que pueden predisponer a su desarrollo, como polimorfismos genéticos (por ejemplo de los genes del receptor D₃, del receptor HTR2C o del citocromo P4502D6), el uso concomitante de fármacos con interacción con el Aripiprazol (inhibidores de CYP2D6 y de CYP3A4), el tabaquismo, su uso en edades tempranas, la posible relación con otros fármacos antipsicóticos y con la presencia de hiperprolactinemia previa, así como la posible relación entre la hipoprolactinemia y estabilidad de la clínica psíquica.

Limitaciones.

Todos los estudios que se han analizado son observacionales, y de muestras pequeñas. Se aportan pocos datos acerca de los pacientes y las condiciones en las que se ha desarrollado la hipoprolactinemia, y no se han analizado otros factores que hayan podido influir. Por lo que estos resultados deben valorarse con precaución.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Voicu V, Medvedovici A, Rădulescu FŞ. Drug-induced hypo- and hyperprolactinemia: mechanisms, clinical and therapeutic consequences. *Exp Opin Drug Metab Toxicol.* 2013;9(8):955-68.
2. Veldhuis J, Johnson M. Operating Characteristics of the Hypothalamo-Pituitary-Gonadal Axis in Men - Circadian, Ultradian, and Pulsatile Release of Prolactin and Its Temporal Coupling with Luteinizing-Hormone. *J Clin Endocrinol.* 1988;67(1):116-23.
3. Bernard V, Young J, Binart N. Prolactin — a pleiotropic factor in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(6):356-65.
4. Bernichtein S, Touraine P, Goffin V. New concepts in prolactin biology. *Endocrinology.* 2010;206(1):1-11.
5. Perez Millan MI, Luque GM, Ramirez MC, Noain D, Ornstein AM, Rubinstein M, et al. Selective Disruption of Dopamine D2 Receptors in Pituitary Lactotropes Increases Body Weight and Adiposity in Female Mice. *Endocrinology.* 2014;155(3):829-39.
6. Langan EA, Foitzik-Lau K, Goffin V, Ramot Y, Paus R. Prolactin: an emerging force along the cutaneous–endocrine axis. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(9):569-77.
7. Klibanski A, Biller B, Rosenthal D, Schoenfeld D, Saxe V. Effects of Prolactin and Estrogen Deficiency in Amenorrhoeic Bone Loss. *J Clin Endocrinol.* 1988;67(1):124-30.
8. Borba VV, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Prolactin and Autoimmunity. *Front Immunol.* 2012;9:73.
9. McMurray RW. Estrogen, prolactin, and autoimmunity: actions and interactions. *Int Immunopharm.* 2001;1(6):995-1008.
10. Riecher-Rössler A. Oestrogens, prolactin, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and schizophrenic psychoses. *Lancet Psychiatry.* 2017;4(1):63-72.
11. Sobrinho LG. Prolactin, Psychological Stress and Environment in Humans: Adaptation and Maladaptation. *Pituitary.* 2003;(6):35-9.
12. Citrome L. Current guidelines and their recommendations for prolactin monitoring in psychosis. *J Psychopharmacol.* 2008;22(2_suppl):90-7.
13. Cookson J, Hodgson R, Wildgust HJ. Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis. *J Psychopharmacol.* 2012;26(5_suppl):42-51.
14. Ficha técnica Abilify 10mg comprimidos [Internet]. FDA;2009 [Consultado 13 May 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04276007/FT_04276007.html.
15. Iwama S, Welt CK, Romero CJ, Radovick S and Caturegli P. Isolated Prolactin Deficiency Associated With Serum Autoantibodies Against Prolactin-Secreting Cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 (98):3920–3925.
16. Pfäffle R, Klammt J. Pituitary transcription factors in the aetiology of combined pituitary hormone deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol & Metab.* 2011;25(1):43-60.
17. Nakamura A, Bak B, Silander TLR, Lam J, Hotsubo T, Yorifuji T, et al. Three Novel *IGSF1* Mutations in Four Japanese Patients With X-Linked Congenital Central Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):E1682-91.
18. Carlson HE, Brickman AS, Bottazzo GF. Prolactin deficiency in pseudohypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 1977;296(3):140-4.
19. Karaca Z, Laway BA, Dokmetas HS, Atmaca H, Kelestimur F. Sheehan syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16092.
20. Toledano Y, Lubetsky A, Shimon I. Acquired prolactin deficiency in patients with disorders of

the hypothalamic-pituitary axis. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(4):268-73.

21. Rozman Borstnar C, Cardellach F, Farreras Rozman. *Medicina Interna*. 18a. ed. Barcelona: Elsevier; 2016. Accessed 2020.

22. Gonzales GF, Velasquez G, Garcia-Hjarles M. Hypoprolactinemia as related to seminal quality and serum testosterone. *Arch Androl*. 1989;23(3):259-65.

23. Ufearo CS, Orisakwe OE. Restoration of normal sperm characteristics in hypoprolactinemic infertile men treated with metoclopramide and exogenous human prolactin. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;58(3):354-9.

24. Corona G, Mannucci E, Jannini EA, Lotti F, Ricca V, Monami M, et al. Hypoprolactinemia: A New Clinical Syndrome in Patients with Sexual Dysfunction. *J Sex Med*. 2009;6(5):1457-66.

25. Correll, Christoph U., Kane, John M JM, Mughal, Tahir, Dudas, Melissa. Effect of Atypical Antipsychotics on Prolactin Levels and Reproductive Functioning in Children and Adolescents. ACNP 2006 Annual Meeting, 157.

26. Bushe CJ, Bradley A, Pendlebury J. A review of hyperprolactinaemia and severe mental illness: Are there implications for clinical biochemistry? *Ann Clin Biochem*. 2010;47:292-300.

27. 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* [Internet]. 2014 [citado 27 de enero de 2020]; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40263-014-0157-3>

28. Calarge CA, Ellingrod VL, Acion L, Miller DD, Moline J, Tansey MJ, et al. Variants of the dopamine D2 receptor gene and risperidone-induced hyperprolactinemia in children and adolescents. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19(5):373-82.

29. Houston JP, Fijal B, Heinloth AN, Adams DH. Genetic associations of prolactin increase in olanzapine/fluoxetine combination-treated patients. *Psychiatry Res*. 2010;175(1-2):171-2.

30. Highlights of prescribing information. VRAYLAR™ (cariprazine) capsules, for oral use [Internet]. FDA;2015 [Consultado 7 May 2020]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204370lbl.pdf.

31. Highlights of prescribing information, REXULTI® (brexpiprazole) tablets, for oral use [Internet]. FDA; 2018.. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/205422s003lbl.pdf.

32. Earley W, Durgam S, Lu K, Laszlovszky I, Debelle M, Kane JM. Safety and tolerability of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a pooled analysis of four phase II/III randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Int Clin Psychopharm*. 2017;32(6):319-28.

33. Nasrallah HA, Earley W, Cutler AJ, Wang Y, Lu K, Laszlovszky I, et al. The safety and tolerability of cariprazine in long-term treatment of schizophrenia: a post hoc pooled analysis. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):305.

34. Sugai T, Suzuki Y, Yamazaki M, Sugawara N, Yasui-Furukori N, Shimoda K, et al. Lower Prolactin Levels in Patients Treated With Aripiprazole Regardless of Antipsychotic Monopharmacy or Polypharmacy. *J Clin Psychopharmacol*. 2020;40(1):14-7.

35. Nasrallah HA, Aquila R, Du Y, Stanford AD, Claxton A, Weiden PJ. Long-term safety and tolerability of aripiprazole lauroxil in patients with schizophrenia. *CNS Spectr*. 2019;24(4):395-403.

36. Yasui-Furukori N, Furukori H, Sugawara N, Fujii A, Kaneko S. Dose-Dependent Effects of Adjunctive Treatment With Aripiprazole on Hyperprolactinemia Induced by Risperidone in Female Patients With Schizophrenia. *J Clin Psychopharm*. 2010;30(5):596-9.

37. Koller D, Belmonte C, Saiz-Rodríguez M, Zubiaur P, Román M, Ochoa D, et al. Effects of aripiprazole on circadian prolactin secretion related to pharmacogenetics in healthy volunteers.

Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2020;126(3):236-46.

38. Nagai G, Mihara K, Nakamura A, Suzuki T, Nemoto K, Kagawa S, et al. Prolactin concentrations during aripiprazole treatment in relation to sex, plasma drugs concentrations and genetic polymorphisms of *dopamine D2 receptor* and *cytochrome P450 2D6* in Japanese patients with schizophrenia: Prolactin response to aripiprazole. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012;66(6):518-24.
39. Guidance on the treatment of antipsychotic induced hyperprolactinaemia. Version 2.2016.pdf.
40. Soto GAC. Estudio de las alteraciones endocrinas durante el uso de psicofármacos en la infancia y adolescencia a partir de una base de datos prospectiva en atención especializada del área VI. 2018;361.
41. Tuplin EW, Holahan MR. Aripiprazole, A Drug that Displays Partial Agonism and Functional Selectivity. CN [Internet]. 14 de noviembre de 2017 [citado 14 de enero de 2020];15(8). Disponible en: <http://www.eurekaselect.com/151583/article>
42. de Bartolomeis A, Tomasetti C, Iasevoli F. Update on the Mechanism of Action of Aripiprazole: Translational Insights into Antipsychotic Strategies Beyond Dopamine Receptor Antagonism. *CNS Drugs*. 2015;29(9):773-99.
43. Aripiprazol: MedlinePlus medicinas [Internet]. [citado 14 de abril de 2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a603012-es.html>
44. Mallikaarjun S, Salazar DE, Bramer SL. Pharmacokinetics, Tolerability, and Safety of Aripiprazole following Multiple Oral Dosing in Normal Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2004;44(2):179-87.
45. Nasrallah HA, Aquila R, Stanford AD, Jamal HH, Weiden PJ, Risinger R. Metabolic and Endocrine Profiles During 1-Year Treatment of Outpatients with Schizophrenia with Aripiprazole Lauroxil. *Psychopharmacol Bull*. 2017;47(3) 35-43.42. Shapiro DA, Renock S, Arrington E, Chiodo LA, Liu L-X, Sibley DR, et al. Aripiprazole, A Novel Atypical Antipsychotic Drug with a Unique and Robust Pharmacology. *Neuropsychopharmacol*. 2003;28(8):1400-11.
46. Shapiro DA, Renock S, Arrington E, Chiodo LA, Liu L-X, Sibley DR, et al. Aripiprazole, A Novel Atypical Antipsychotic Drug with a Unique and Robust Pharmacology. *Neuropsychopharmacol*. 2003;28(8):1400-11.
47. Veselinović T, Schorn H, Vernaleken IB, Schiffel K, Klomp M, Gründer G. Impact of Different Antidopaminergic Mechanisms on the Dopaminergic Control of Prolactin Secretion. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(2):214-20.
48. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs*. 2004;64(20):2291-314.
49. 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*. 2009;19(4):403-14.
50. Csernansky JG, Prosser E, Kaplan J, Mahler E, Berger PA, Hollister LE. Possible associations among plasma prolactin levels, tardive dyskinesia, and paranoia in treated male schizophrenics. *Biological Psychiatry*. 1986;21(7):632-42.
51. Nagamine T, Yonezawa H, Nakamura M. Aripiprazole, A Dopamine D2 Receptor Partial Agonist, Attenuates Post Electroconvulsive Prolactin Increase. *Intern Med J*. 2016; 23(1):100-101.
52. Nakamura M, Nagamine T. Prolactin levels in patients with schizophrenia who were switched from daily to once-monthly aripiprazole treatment. *Innov Clin Neurosci*. 2018;15(3-4):11-14.
53. Nagamine T. Antipsychotic-induced hypoprolactinemia; A new category of adverse events? *Intern Med J*. 2012;19(3):281-2.
54. Propst AJ, Jarvis GE, Margolese HC. Aripiprazole-induced hypoprolactinemia in an adult male

- with first-episode psychosis. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2016;9(4):173-6.
55. Lozano R, Marin R, Santacruz M-J. Prolactin deficiency by aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(4):539-40.
56. Sogawa R, Shimomura Y, Minami C, Maruo J, Kunitake Y, et al. Aripiprazole-associated hypoprolactinemia in the clinical setting. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;4(36):385-387.
57. Safer DJ, Calarge CA, Safer AM. Prolactin Serum Concentrations During Aripiprazole Treatment in Youth. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23(4):282-9.
58. Sogawa R, Shimomura Y, Minami C, Maruo J, Kunitake Y, Mizoguchi Y, et al. Aripiprazole-Associated Hypoprolactinemia in the Clinical Setting. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(4):385-7.
59. Greenway M, Elbe D. Focus on Aripiprazole: A review of its use in Child and adolescent psychiatry. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009; 18(3):250-60.
60. Zhang XR, Zhang ZJ, Zhu RX, Yuan YG, Jenkins TA, Reynolds GP. Sexual dysfunction in male schizophrenia: influence of antipsychotic drugs, prolactin and polymorphisms of the dopamine D2 receptor genes. *Pharmacogenomics*. 2011;12(8):1127-36.
61. Azuma J, Hasunuma T, Kubo M, Miyatake M, Koue T, Higashi K, et al. The relationship between clinical pharmacokinetics of aripiprazole and CYP2D6 genetic polymorphism: effects of CYP enzyme inhibition by coadministration of paroxetine or fluvoxamine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(1):29-37.
62. Carter J, Tyson J, Warne G, Mcneilly A, Faiman C, Friesen H. Adrenocortical Function in Hyperprolactinemic Women. *J Clin Endocrinol*. 1977;45(5):973-80.
63. Schiebinger R, Chrousos G, Cutler G, Loriaux D. The Effect of Serum Prolactin on Plasma Adrenal Androgens and the Production and Metabolic-Clearance Rate of Dehydroepiandrosterone Sulfate in Normal and Hyperprolactinemic Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;62(1):202-9.
64. Kapoor D, Jones TH. Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(4):491-9.
65. Glintborg D, Mumm H, Hougaard DM, Ravn P, Andersen M. Smoking is associated with increased adrenal responsiveness, decreased prolactin levels and a more adverse lipid profile in 650 white patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(3):170-4.
66. Shaw D, al'Absi M. Blunted opiate modulation of prolactin response in smoking men and women. *Pharmacol Biochem Behav*. 2010;95(1):1-5.
67. Coleman DT, Bancroft C. Nicotine Acts Directly on Pituitary GH₃ Cells to Inhibit Prolactin Promoter Activity. *J Neuroendocrinol*. 1995;7(10):785-9.
68. Zhang X, Bu R, Sha W, Wang X, Liu J, Chu X, et al. Serum prolactin and smoking status in chronic antipsychotic-treated male patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2013;209(2):239-41.
69. Bushe CJ, Bradley A, Pendlebury J. A review of hyperprolactinaemia and severe mental illness: Are there implications for clinical biochemistry? *Ann Clin Biochem*. 2010;47:292-300.

10. ANEXOS

ANEXO 1. CHECKLIST DE LA GUÍA CARE PARA CASOS CLÍNICOS.



CARE Checklist of information to include when writing a case report



Topic	Item	Checklist item description	Reported on Line
Title	1	The diagnosis or intervention of primary focus followed by the words "case report"	_____
Key Words	2	2 to 5 key words that identify diagnoses or interventions in this case report, including "case report" . . .	_____
Abstract (no references)	3a	Introduction: What is unique about this case and what does it add to the scientific literature?	_____
	3b	Main symptoms and/or important clinical findings	_____
	3c	The main diagnoses, therapeutic interventions, and outcomes	_____
	3d	Conclusion—What is the main "take-away" lesson(s) from this case?	_____
Introduction	4	One or two paragraphs summarizing why this case is unique (may include references)	_____
Patient Information	5a	De-identified patient specific information.	_____
	5b	Primary concerns and symptoms of the patient.	_____
	5c	Medical, family, and psycho-social history including relevant genetic information	_____
	5d	Relevant past interventions with outcomes	_____
Clinical Findings	6	Describe significant physical examination (PE) and important clinical findings.	_____
Timeline	7	Historical and current information from this episode of care organized as a timeline	_____
Diagnostic Assessment	8a	Diagnostic testing (such as PE, laboratory testing, imaging, surveys).	_____
	8b	Diagnostic challenges (such as access to testing, financial, or cultural)	_____
	8c	Diagnosis (including other diagnoses considered)	_____
	8d	Prognosis (such as staging in oncology) where applicable	_____
Therapeutic Intervention	9a	Types of therapeutic intervention (such as pharmacologic, surgical, preventive, self-care)	_____
	9b	Administration of therapeutic intervention (such as dosage, strength, duration)	_____
	9c	Changes in therapeutic intervention (with rationale)	_____
Follow-up and Outcomes	10a	Clinician and patient-assessed outcomes (if available)	_____
	10b	Important follow-up diagnostic and other test results	_____
	10c	Intervention adherence and tolerability (How was this assessed?)	_____
	10d	Adverse and unanticipated events	_____
Discussion	11a	A scientific discussion of the strengths AND limitations associated with this case report	_____
	11b	Discussion of the relevant medical literature with references	_____
	11c	The scientific rationale for any conclusions (including assessment of possible causes)	_____
	11d	The primary "take-away" lessons of this case report (without references) in a one paragraph conclusion	_____
Patient Perspective	12	The patient should share their perspective in one to two paragraphs on the treatment(s) they received	_____
Informed Consent	13	Did the patient give informed consent? Please provide if requested	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

ANEXO 2. INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS.



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm)

Dña. ROSA Mª CONDE VICENTE, Secretario del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Salud Valladolid Oeste

CERTIFICA:

Que este Comité ha tenido conocimiento del Proyecto de Investigación, Trabajo Fin de Grado (TFG), titulado: “**Hipoprolactinemia como posible efecto secundario del Aripiprazol**”, Ref. CEIm: PI016-20, Protocolo versión 1.0, y considera que:

Una vez evaluados los aspectos éticos del mismo, acuerda que no hay inconveniente alguno para su realización, por lo que emite **INFORME FAVORABLE**.

Este Proyecto de Investigación será realizado por la alumna Dª Iciar Iguñiz Mendiola, siendo sus tutores el Dr. Carlos Imaz Roncero y el Dr. Manuel Franco Martín.

Lo que firmo en Valladolid, a 31 de Enero de 2020

ROSAMARIA
CONDE
VICENTE - DNI
09296839D



Fdo. Dña. Rosa Mª Conde Vicente
Secretario Técnico CEIm

ANEXO 3. Tabla 1. Tratamiento antipsicótico y niveles de prolactina del Caso 1.

	TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO	NIVELES DE PROLACTINA, ng/mL
2007	02/2007 Olanzapina oral 20 mg/día 04/2007 Olanzapina oral 20 mg/día + Aripiprazol oral 15mg/día	
11/2007 – 2012	Palmitato de Paliperidona oral 6 – 12 mg/día	11/2008 38.43 02/2011 29.1 Rango de referencia 07/2011 29.6 [4 – 20] 11/2011 25.4
2012 – 2016	Palmitato de Paliperidona IM 75 – 100 mg/mes	11/2012 27.5 06/2014 21.5 Rango de referencia 10/2015 22.9 [4 – 20] 04/2016 26.3 09/2016 25.5
11/2016 – 01/2018	Palmitato de paliperidona oral 6 – 12 mg/día + Aripiprazol 15 mg/día	
A partir de 01/2018	Bajada Palmitato de paliperidona hasta supresión + Aripiprazol 20 mg/día	11/2018 1.3 Rango de referencia 12/2018 1.4 [2.1 – 17.7] 06/2019 1.5 01/2020 1.3

ANEXO 4. Tabla 2. Tratamiento antipsicótico y niveles de prolactina del Caso 2.

	TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO	NIVELES DE PROLACTINA, ng/mL
2005 – 2009	Olanzapina oral 15 – 20 mg/día	
2009	12/2009 Olanzapina oral 20 mg/día + Risperidona 4ml/día Retirada Risperidona. 06/2009 Olanzapina oral 20 mg/día.	
2010 - 2018	08/2010 Bajada Olanzapina oral hasta supresión A partir de 10/2010 + Aripiprazol oral 10 mg/día Aripiprazol oral 10 mg/día	04/2018 0.9 Rango de referencia 14/11/2018 0.8 [2.1 – 17.7] 28/11/2018 0.9 04/2019 1.1 05/2019 1.1 11/2019 1

ANEXO 5. Tabla 3. Datos demográficos y características clínicas de los pacientes.

	CASOS CLÍNICOS						
	(53)	(54)	(25)	(55)	(58)	Paciente 1	Paciente 2
Tipo de estudio	Retrospectivo. Efecto de los antipsicóticos sobre la prolactina	Reporte de caso.	Prospectivo. Efecto de los antipsicóticos sobre la prolactina.	Prospectivo. Efecto del Aripiprazol sobre la prolactina.	Retrospectivo. Efecto del Aripiprazol sobre la prolactina.	Reporte de caso.	Reporte de caso.
Número poblacional	256	1	se desconoce	161	25	1	1
Casos en tratamiento con Aripiprazol	se desconoce	1	116	20	25	1	1
Hipoprolactinemia en tratamiento con Aripiprazol (%)	12	1	53 (45.7%)	9 (45%)*	11 (44%)	1	1
Rango edad (media ± DE)	28-73 (48.3)	27	4 – 19 (13.4 ± 3.6)	se desconoce	(49)	35	35
Hombres (%)	7 (58.3%)	1	se desconoce	se desconoce	13 (52%)	1	1
Mujeres (%)	5 (42.7%)	-	se desconoce	se desconoce	12 (48%)	-	-
Diagnóstico (n)	-Esquizofrenia (12)	1º episodio psicótico	Alteración del ánimo Alteración del comportamiento Esquizofrenia	Esquizofrenia Trastorno esquizoafectivo Trastorno bipolar	Esquizofrenia (10) Depresión (8) Trastorno bipolar (7)	Esquizofrenia	Esquizofrenia
Hipoprolactinemia con otro fármaco	-	-	1 (quetiapina)	4 (1.3%)	-	-	-

DE. Desviación estándar.

**Estos datos no vienen incluidos en el artículo, pero se han calculado partiendo de los datos estadísticos que aportan y que se han incluido en la Tabla*

ANEXO 6. Tabla 4. Datos sobre el tratamiento antipsicótico y niveles de prolactina de los pacientes.

CASOS CLÍNICOS							
	(53)	(54)	(25)	(55)	(58)	Caso 1	Caso 2
Tipo de tratamiento. Dosis (media ± DE)	ARI oral monoterapia. 6-30 mg/día (19.5 ± 9.4)	ARI oral en aumento 2-10 mg/día + OLA en descenso	ARI oral monoterapia.	ARI mono y politerapia. (17.3 mg/día ± 7.7)	ARI mono y politerapia (10.8 mg/día)	ARI oral monoterapia 15 mg/día [a partir del 2018]	ARI oral monoterapia +10 mg/día [a partir del 2010]
Tratamientos antipsicóticos previos	se desconoce	OLA 2.5 mg/día (durante hospitalización)	se desconoce	se desconoce	se desconoce	- Meses 2007: OLA + ARI - 2007-2018: Palmitato de Paliperidona.	- 2005-2009: OLA - 2009-06/2010: OLA + RIS - 06/2010-08/2010: OLA
Niveles de PRL (media ± DE)	0.1 – 3 ng/ml (1.61 ± 1.2)	-Día 1 (8º día ARI) (ARI 5mg + OLA 5mg): 1.5 ng/ml. -Día 2 (30º día ARI) (ARI 15mg/día): 0.6 ng/ml	<3.4 ng/ml	<3 ng/ml	(6.96 ng/mL) - monoterapia (5.45 ± 3.93) - politerapia 10.85 ± 5.53)	-11/2018-12/2019: 1.2 – 1.5 ng/ml.	-04/2018 – 11/2019: 0.8 – 1.1 ng/mL.
[Niveles de referencia]	[3 – 30]	[2.7 – 16.9]	[>3.4]	[>3]	Mujer: [3.57 - 12.78]. Hombre: [6.12 - 30.54]	[2.1 – 17.7]	[2.1 – 17.7]
Niveles previos [valores de referencia]	se desconoce	Día 0 (inicio de ARI): 27.4 ng/ml. Hiperprolactinemia	se desconoce	se desconoce	se desconoce	11/2008-09/2016: Hiperprolactinemia. 22.9- 38.43 ng/mL [4-20]	se desconoce
Evolución	se desconoce	Siguientes 6 meses (ARI 10 mg/día): <0.5 ng/ml	se desconoce	se desconoce	se desconoce	-	-
Síntomas.	se desconoce	No	se desconoce	se desconoce	se desconoce	No	No
Estudios, pruebas de imagen.	se desconoce	Exploración normal. TC cerebral normal.	se desconoce	se desconoce	se desconoce	Exploración normal. TC cerebral 2016 normal	Exploración normal. RMN 2009 normal.
Factores que alteran los valores de PRL	Razón por la que se midió la PRL: -Empeoramiento de psicosis (11) -Acatisia (9) -Hipersexualidad (7) -Comportamientos automutilantes (4)	No otros tratamientos que alteren los valores de PRL	-	-	-	Fumado compulsivo de larga evolución.	Fumador 20-30 cigarrillos/día.
Conclusiones del estudio. Anotaciones.	-	-	Se asoció la hipoprolactinemia con el tratamiento con ARI y estado prepuberal	Con ARI: Odds 0.81 Con otros fármacos: Odds 0.029 Con ARI ≥ 17mg: OR 28 (IC 95%. 7.42-105.78; P<0.001)	-	-	-

DE. Desviación estándar. Ari: Aripiprazol. Ola: Olanzapina. Ris: Risperidona. PRL: Prolactina.