

Nieves Basterreche<sup>1, 2</sup>  
Mercedes Zumárraga<sup>3</sup>  
Aurora Arrue<sup>3</sup>  
Olga Olivas<sup>1</sup>  
Wendy Dávila<sup>4</sup>

# Aripiprazol como corrector de la hiperprolactinemia causada por paliperidona

<sup>1</sup>Unidad de Corta Estancia  
Hospital de Zamudio. Red de Salud Mental de Bizkaia  
<sup>2</sup>Departamento de Psiquiatría  
Facultad de Medicina  
Universidad del País Vasco

<sup>3</sup>Departamento de Investigación Neuroquímica  
Hospital de Zamudio  
Red de Salud Mental de Bizkaia  
<sup>4</sup>Avances Médicos SA

La hiperprolactinemia es un efecto secundario frecuente provocado por los fármacos antipsicóticos. Una opción para resolver este problema es disminuir las dosis o cambiar de antipsicótico, pero en ocasiones se produce la descompensación del paciente. Comentamos el caso de una paciente en la que la combinación con 5 mg/día de aripiprazol resolvió en 4 semanas la hiperprolactinemia producida por la paliperidona.

**Palabras clave:** Hiperprolactinemia, Paliperidona, Aripiprazol

*Actas Esp Psiquiatr* 2012;40(5):290-2

## Aripiprazole reverses Paliperidone-induced Hyperprolactinemia

Hyperprolactinemia is a common side effect of antipsychotic treatments. Existing alternatives to resolve this problem include decreasing the antipsychotic dose or switching to a different antipsychotic agent. Nevertheless, said modifications can lead to other adverse consequences, such as the worsening of psychotic symptoms. We report a clinical case in which an adjunctive treatment with aripiprazole (5 mg/day) reversed paliperidone-induced hyperprolactinemia within four weeks.

**Key words:** Hyperprolactinemia, Paliperidone, Aripiprazole

## INTRODUCCIÓN

La hiperprolactinemia es un efecto secundario frecuente provocado por los fármacos antipsicóticos. El 42-47% de los hombres y el 48-93% de las mujeres premenopáusicas diagnosticados de esquizofrenia que toman fármacos antipsicóticos convencionales tienen hiperprolactinemia<sup>1</sup>. Entre los antipsicóticos atípicos, los que producen un mayor aumento de los niveles de esta hormona en sangre son el amisulpiride, la risperidona y su metabolito paliperidona<sup>2</sup>.

La prolactina es una hormona sexual segregada por la adenohipófisis al torrente sanguíneo que estimula la producción de leche en las glándulas mamarias y la síntesis de progesterona en el cuerpo lúteo<sup>3</sup>. Los fármacos antipsicóticos ejercen un bloqueo de los receptores dopaminérgicos tipo D2 de las células lactotropas adenohipofisarias y, de esta forma, la inhibición que provoca la dopamina en la síntesis de prolactina queda anulada<sup>4</sup>.

Los síntomas que la hiperprolactinemia puede provocar son: irregularidades menstruales, disfunciones sexuales, infertilidad, ginecomastia y galactorrea, entre otros<sup>5</sup>. Además, cuando esta situación se mantiene en el tiempo, como ocurre en los tratamientos a largo plazo de los pacientes psicóticos, pueden aparecer problemas serios como defectos en la mineralización ósea<sup>6</sup>, depresión de la inmunidad<sup>7</sup>, aumento del riesgo de padecer ciertas neoplasias como la mamaria<sup>8</sup> y la de endometrio<sup>9</sup> por ejemplo, así como un aumento en la agregación plaquetaria<sup>10</sup>.

A pesar de su gravedad, con mucha frecuencia estos efectos secundarios son infradiagnosticados porque el médico no los busca de forma sistemática, no se objetivan de forma externa y el paciente siente vergüenza de referir algunos de ellos espontáneamente.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 30 años de edad diagnosticada de un trastorno esquizofrénico tipo paranoide de 10 años de evolución. Sin antecedentes personales médico-quirúrgicos de interés.

Correspondencia:  
Nieves Basterreche  
Hospital de Zamudio  
Arteaga Auzoa 45  
48170 Zamudio. Bizkaia  
España  
Tf: 944006500  
Fax: 944006527  
Correo electrónico: nieves.basterrechezaguirre@osakidetza.net

Nunca ha requerido una hospitalización psiquiátrica y se ha mantenido con tratamiento ambulatorio. Entre sus síntomas clínicos destacan las alteraciones sensorio-perceptivas de tipo cenestopático, los contenidos delirantes de tipo autorreferencial y de perjuicio, así como los fenómenos de robo, inserción y difusión del pensamiento. La sintomatología negativa no es muy aparente pero la paciente tiene una clara conciencia de déficit quejándose de apatía, abulia y alogia. Hace un cumplimiento estricto de consultas, tratamientos prescritos y no consume tóxicos.

Estaba psicopatológicamente estabilizada con paliperidona 12 mg/día y loracepam 3 mg/día. En una de las consultas de seguimiento comentó la presencia de una amenorrea de 3 meses de evolución, por lo que se solicitó una determinación de prolactina en sangre que resultó ser de 141 ng/mL (valores de referencia 3-30 ng/mL). En un primer momento disminuimos la dosis de paliperidona a 9mg/día pero la paciente sufrió una exacerbación de los síntomas psicóticos positivos. Posteriormente, decidimos reinstaurar las dosis iniciales de este antipsicótico y añadimos 5 mg/día de aripiprazol. Elegimos la opción de mantener la paliperidona y añadir aripiprazol a dosis mínima porque este último fármaco había sido utilizado con anterioridad en esta paciente a dosis de 15 mg/día y tuvo que ser retirado por la aparición de acatisia. Tras 4 semanas de instaurado el tratamiento con 5 mg/día de aripiprazol la cifra de prolactina en sangre fue de 37 ng/mL.

## DISCUSIÓN

El grado de elevación de los niveles séricos de prolactina está relacionado con el tipo de antipsicótico, las dosis empleadas, el sexo y la edad del paciente, entre otros factores. Dentro del grupo de los fármacos antipsicóticos los que provocan este efecto con mayor frecuencia son los neurolepticos convencionales, el amisulpiride, la risperidona y su metabolito paliperidona<sup>2</sup>. A su vez el efecto es dosis-dependiente, es más frecuente en mujeres y, entre ellas, en las de edad joven<sup>3</sup>. Nuestra paciente reunía varios factores de riesgo asociados a la aparición de hiperprolactinemia: ser mujer, joven, y tratada con paliperidona.

A pesar de lo referido anteriormente, en nuestro medio la risperidona y su metabolito paliperidona son fármacos muy utilizados por su gran eficacia. Son antagonistas monoaminérgicos que poseen una alta afinidad para los receptores dopaminérgicos D2, uniéndose también a otro tipo de receptores<sup>11</sup>. El aumento de los niveles de prolactina en sangre se produce al cabo de pocas horas de instaurar un tratamiento agudo con estos fármacos y, sin embargo, una vez interrumpido el tratamiento, los niveles de esta hormona pueden permanecer elevados durante un periodo de tiempo prolongado<sup>12</sup>.

Para intentar corregir el aumento de los niveles de prolactina existen varias estrategias, como disminuir las dosis

del antipsicótico o cambiarlo, o añadir un agonista dopaminérgico. Sin embargo, en estos casos corremos el riesgo de provocar una desestabilización psicopatológica, como nos ocurrió con el caso de la paciente que presentamos. En la actualidad contamos con el aripiprazol, un antipsicótico atípico de los llamados de 3ª generación. Actúa sobre distintos sistemas de neurotransmisión con la particularidad de que se comporta como un agonista parcial de los receptores dopaminérgicos tipo D2 y D3<sup>13, 14</sup>. Se ha propuesto que el aripiprazol puede actuar dependiendo de la disponibilidad de receptores D2 y de dopamina en la sinapsis, teniendo en cada caso propiedades de agonista o antagonista<sup>15</sup>. En relación a su agonismo parcial, varios trabajos han demostrado que este fármaco, no sólo no aumenta los niveles séricos de prolactina, sino que corrige la hiperprolactinemia provocada por otros antipsicóticos cuando se utiliza de forma asociada<sup>16, 17</sup>. Normalmente las dosis utilizadas con este fin, en los trabajos revisados, eran de 10-30 mg/día<sup>17, 18</sup>, pero en nuestro caso hemos observado que con solo 5 mg/día los niveles de prolactina se han normalizado. Hicimos la valoración de dichos niveles tras 4 semanas de tratamiento pero quizá la disminución de la prolactina aparezca antes. Sería interesante, por otra parte, ver si este efecto se mantiene en el tiempo.

## AGRADECIMIENTOS

Financiado por la Ayuda de Investigación 2008111051 del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(2):55-68.
2. Haddad PM, Wiek A. An antipsychotic-induced hyperprolactinemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs*. 2004;64(20):2291-314.
3. Madhusoodanan S, Parida S, Jiménez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics. A review. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2010;25:281-97.
4. Wiek A, Haddad PM. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia in women: pathophysiology, severity and consequences. Selective literature review. *Br J Psychiatry*. 2003;182:199-204.
5. Knegtering H, van der Moolen AE, Castelein S, Kluiters H, van der Bosch RJ. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(2):109-23.
6. Klibanski A, Neer RM, Beitins IZ, Ridgway EC, Zervas NT, McArthur JW. Decreased bone density in hyperprolactinemic women. *N Engl J Med*. 1980;303(26):1511-4.
7. Halbreich U, Kahn LS. Hyperprolactinemia and schizophrenia: mechanisms and clinical aspects. *J Psychiatr Pract*. 2003;9(5):344-53.
8. Clevenger CV, Furth PA, Hankinson SE, Schuler LA. The role of prolactin in mammary carcinoma. *Endocr Rev*. 2003;24(1):1-27.
9. Yamazawa K, Matsui H, Seki K, Sekiya S. A case-control study of endometrial cancer after antipsychotics exposure in

- premenopausal women. *Oncology*. 2003;64(2):116-23
10. Wallaschofski H, Lohmann T, Hild E, Kobsar A, Siegemund A, Spilcke-Liss E, et al. Enhanced platelet activation by prolactin in patients with ischemic stroke. *Thromb Haemost*. 2006;96(1):38-44.
  11. Arnt J, Skarsfeldt T. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacology*. 1998;18(2):63-101.
  12. Purdon SE, Jones BD, Stip E, Labelle A, Addington D, David SR, et al. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(3):249-58.
  13. Shapiro DA, Renock S, Arrington E, Chiodo LA, Liu LX, Sibley DR, et al. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(8):1400-11.
  14. Tadori Y, Forbes RA, McQuade RD, Kikuchi T. Characterization of aripiprazole partial agonist activity at human dopamine D3 receptors. *Eur J Pharmacol*. 2008;597(1-3):27-33.
  15. Pae CU. Potential utility of aripiprazole monotherapy for the treatment of major depressive disorder comorbid with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63(4):593.
  16. Lee BH, Kim YK, Park SH. Using aripiprazole to resolve antipsychotic induced symptomatic hiperprolactinemia: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(4):714-7.
  17. Kane J M, Correll CU, Goff DC, Kirkpatrick B, Marder SR, Vester-Blokland E, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 16-week study of adjunctive aripiprazole for schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(10):1348-57.
  18. Lu ML, Shen WW, Chen CH. Time course of the changes in antipsychotic-induced hyperprolactinemia following the switch to aripiprazole. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:1978-81.