

## Antipsicóticos. Aripiprazol y prolactina. Una revisión bibliográfica.

San Román Uría A.

*Médico Interno Residente. Servicio de Psiquiatría y Salud Mental. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora (España).*

Prieto Lorenzo V.

*Médico Interno Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. C. S. Puerta Nueva. Zamora. Unidad Docente de Zamora.*

Llanes Álvarez C.

*Médico Interno Residente. Servicio de Psiquiatría y Salud Mental. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora (España).*

Franco Martín MA.

*Jefe de Servicio. Servicio de Psiquiatría y Salud Mental. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora (España).*

E-mail: [asanroman@saludcastillayleon.es](mailto:asanroman@saludcastillayleon.es)

### RESUMEN

**Objetivos:** La hiperprolactinemia ocasionada por los fármacos antipsicóticos produce efectos secundarios y puede aumentar el riesgo a largo plazo de osteoporosis. La disminución de las concentraciones de prolactina inducida por aripiprazol, sugiere que los pacientes con esquizofrenia tratados con este fármaco pueden no presentar los acontecimientos adversos relacionados con la prolactina que ocasionan otros tratamientos antipsicóticos. Debemos señalar que, según el Laboratorio Clínico del Hospital Virgen de La Concha de Zamora, los valores de rango de normalidad considerados son 4-20 µg/L.

Se lleva a cabo una revisión bibliográfica de dicho aspecto en la base bibliográfica de PubMed, siguiendo un algoritmo de búsqueda tal como se señala más adelante. No se estableció límite de tiempo.

**Material y métodos:** Se revisó la base bibliográfica de PubMed, siguiendo un algoritmo de búsqueda tal como se señala más adelante. No se estableció límite de tiempo.

**Resultados:** La revisión llevada a cabo, incluye estudios de diferentes partes del mundo, con pacientes de características diferentes. Destaca el estudio STAR por la gran "n" utilizada. A su vez a lo largo de la revisión se contestan algunas preguntas, como los pasos a seguir a la hora de manejar el incremento de prolactina durante el tratamiento antipsicótico; y se formulan otras nuevas, como: ¿se pueden "tratar" hiperprolactinemias con aripiprazol en pacientes con adenomas hipofisarios y psicosis?

**Conclusiones:** Para la elección del antipsicótico más indicado, cada caso exigirá soluciones individuales, que dependerán de todas las características del mismo, aunque se deberán tener en cuenta diferentes aspectos.

### PALABRAS CLAVE

Prolactina. Antipsicóticos. Aripiprazol.

ORIGINAL

## INTRODUCCIÓN

La hiperprolactinemia ocasionada por los fármacos antipsicóticos produce efectos secundarios y puede aumentar el riesgo a largo plazo de osteoporosis. La disminución de las concentraciones de prolactina inducida por aripiprazol sugiere que los pacientes con esquizofrenia tratados con este fármaco pueden no presentar los acontecimientos adversos relacionados con la prolactina que ocasionan otros tratamientos antipsicóticos. Debemos señalar que, según el Laboratorio Clínico del Hospital Virgen de La Concha de Zamora, los valores de rango de normalidad considerados son 4-20 µg/L.

En la actualidad existen diferentes guías de actuación<sup>1</sup> y protocolos para la elección del antipsicótico más adecuado en cada caso, si bien cada caso exigirá soluciones individuales.

El aripiprazol es un agonista de los receptores de dopamina D<sub>2</sub> parcial<sup>4, 21</sup> con actividad agonista parcial sobre los receptores de serotonina 5HT<sub>1A</sub> y actividad antagonista de los receptores 5HT<sub>2A</sub>. Como se explica en el artículo "Slow dissociation of partial agonists from the D<sub>2</sub> receptor is linked to reduced prolactin release"<sup>10</sup>, esa actividad D<sub>2</sub> parcial explica que este fármaco disminuya los niveles de prolactina sérica.

## METODOLOGÍA

Se revisó la base bibliográfica de PubMed, siguiendo un algoritmo de búsqueda tal como se señala más adelante. No se estableció límite de tiempo.

*Keywords used included: aripiprazole, prolactin.*

*The keywords were used in combination with the Boolean operators AND, OR, and NOT.*

*Aripiprazole + prolactin: 167*

En la página principal de PubMed, ante la búsqueda de "Aripiprazole Prolactin", nos aparecen 167 citas. Los detalles de la búsqueda serían:

("aripiprazole"[Supplementary Concept] OR "aripiprazole"[All Fields]) AND ("prolactin"[MeSH Terms] OR "prolactin"[All Fields]).

## RESULTADOS

### • Antipsychotics: impact on prolactin levels.

Goodnick PJ, Rodriguez L, Santana O.

*Department of Psychiatry & Behavioural Sciences, University of Miami School of Medicine, 1400 NW 10 Avenue, Ste 304A, Miami, FL 33136, USA.*

Para comenzar, y dentro de la búsqueda realizada en PubMed, cabe destacar un artículo de la Facultad de Medicina de Universidad de Miami que hace una comparativa entre los diferentes antipsicóticos y su acción sobre las cifras de prolactina. Es interesante primero destacar que los pacientes esquizofrénicos como tales no tienen diferencias en los niveles de hPrl (prolactina humana) con respecto a la población sana; la enfermedad en sí no aumenta la Prl, sino que los aumentos que encontramos en éstos en muchas ocasiones se deben a los tratamientos antipsicóticos que se vienen utilizando.

Al comienzo de las terapias antipsicóticas con flufenazina (en los que se demostró que el aumento de una sola inyección de Modecate® mantenía ascendida las cifras hasta 28 días), o haloperidol, se vio un aumento claro de estos niveles, que ha sido ampliamente estudiado desde los años 70, y que en un principio se creyó que se asociaba a una mejor respuesta al tratamiento. Más adelante, con la aparición de otros antipsicóticos como la clozapina, se comprobó que la psicosis se podía tratar adecuadamente sin que tuvieran que aumentar los niveles de hPrl, de hecho se demostró que en seis semanas los niveles de hPrl disminuían hasta el 80 %.

La risperidona (al bloquear fuertemente los receptores D<sub>2</sub>) aumenta los niveles, y de los demás antipsicóticos nuevos, olanzapina, quetiapina y ziprasidona o aumentan un poco o lo bajan un poco.

**¿Y QUÉ PASA CON EL ARIPIPRAZOL?** Bueno de eso vamos a tratar en esta revisión bibliográfica.

### Riesgo relativo de hiperprolactinemia con antipsicóticos.

(Tomado de la Guía de Manejo de la Hiperprolactinemia secundaria a antipsicóticos<sup>1</sup>).

Antipsicótico	Riesgo
Antipsicóticos de primera generación	+++
Risperidona	++
Amisulpride	++
Paliperidona	++
Zotepina	+++
Olanzapina	+ (Provoca una hiperprolactinemia transitoria dosis-dependiente. Los síntomas son raros a la dosis de 10 mg/día)
Quetiapina	-
Aripiprazol	-
Clozapina	-

+++ : Alta incidencia / ++ : Moderada / + : Baja / - : Muy Baja

• **Prolactin awareness: an essential consideration for physical health in schizophrenia.**

Montejo AL.

University Hospital of Salamanca, Av comuneros 27, Salamanca 37003.

Antes que nada, destaca conocer la importancia que hay que dar a los niveles elevados de hPrl por los tratamientos antipsicóticos. Es un tema de vital importancia para la salud del paciente, como ya reflejaba el Dr. Montejo de la Universidad de Salamanca en este artículo publicado en la revista Europea de Neuropsicofarmacología en 2008, en el que ya decía que *"There is a need to increase awareness and understanding of the impact of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on physical health in schizophrenia"*. Y habla de las consecuencias orgánicas de estas elevaciones persistentes de hPrl por tratamientos crónicos sobre pacientes esquizofrénicos, como son la disminución de la densidad mineral del hueso hasta poder llegar a la osteoporosis, infertilidad, y problemas a la hora de la función sexual.

• **The effect of antipsychotic medication on sexual function and serum prolactin levels in community-treated schizophrenic patients: results from the Schizophrenia Trial of Aripiprazole (STAR) study (NCT00237913).**

Hanssens L, L'Italien G, Loze JY, Marcus RN, Pans M, Kerselaers W.

Bristol-Myers Squibb Company, Parc de l'Alliance, Avenue de Finlande, 8, B-1420 Braine- l'Alleud, Belgium.

Comenzamos con los datos de la farmacéutica Bristol, extrayendo resultados del ensayo

multicéntrico STAR de aripiprazol, referido concretamente tanto a los niveles de prolactina como a los consiguientes efectos en la función sexual, en la que como sabemos esta hormona está implicada. Todo ello estudiado en una serie de casos de 555 pacientes esquizofrénicos según criterios de DSM IV TR.

Más en detalle, estos son los métodos empleados para el estudio:

- Ensayo abierto, de 26 semanas, multicéntrico, randomizado, comparando aripiprazol con olanzapina, quetiapina y risperidona.

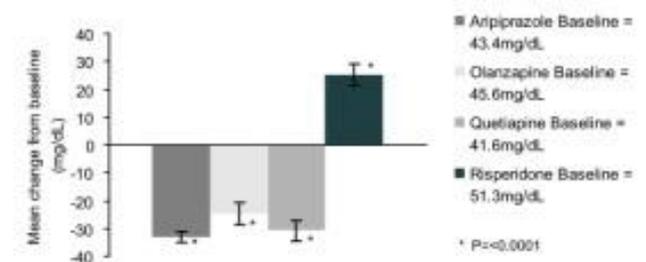
- La efectividad antipsicótica se comprobó con la escala IAQ (Investigator Assessment Questionnaire).

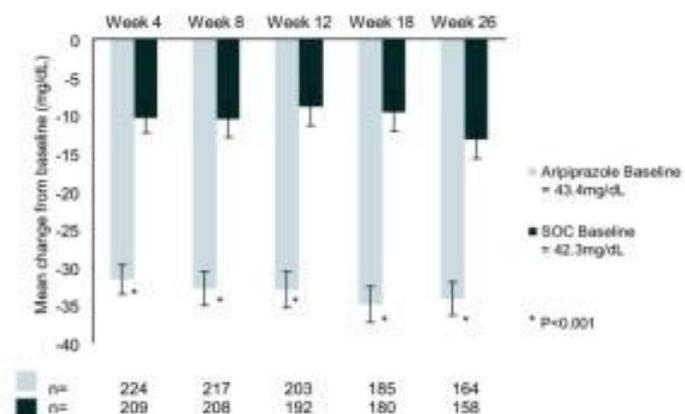
- El apartado sexual se evaluó con la Arizona Sexual Experience scale (ASEX).

- Se midieron niveles de hPrl a las semanas 4, 8, 12, 18 y 26.

Dentro de los dos grupos randomizados (aripiprazol con una n= 284 y el resto con n= 271) en ambos se apreció una mejora inicial de la función sexual desde la situación basal de un paciente con esquizofrenia. Sin embargo, a las ocho semanas el grupo con aripiprazol experimentó una mejora significativa (p= 0.007) con respecto al otro grupo.

Con respecto a la hPrl, aunque los niveles basales eran similares en ambos grupos, (43.4 mg/dL en el de aripiprazol y 42.33 en el otro), a la semana 26 el descenso de hPrl en el grupo con aripiprazol era notablemente mayor, disminuyendo 34.2, mientras que en el otro únicamente 13.3, y todo ello con una p < 0.001.





(SOC es el grupo de los otros tres antipsicóticos, o "Standart of care")

Por tanto, si el aripiprazol, no sólo no aumenta la hPrl, sino que la disminuye y hay datos estadísticamente significativos de que es uno de los antipsicóticos que más la reduce...¿se pueden tratar hiperprolactinemias con aripiprazol en pacientes que necesiten un fármaco antipsicótico? Como ejemplo vamos a hablar de dos casos interesantes publicados en la literatura, uno en un hombre y otro en una mujer, para evitar sesgos por el sexo.

- **Pituitary microadenoma treated with antipsychotic drug aripiprazole.**

Wix-Ramos RJ, Paez R, Capote E, Ezequiel U.  
*Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Venezuela.*

Esta publicación en una revista de Endocrinología recoge el caso de un paciente varón de 26 años con trastornos del comportamiento debido a múltiples sustancias (cocaína, cannabis, alcohol), que inicialmente fue tratado con haloperidol 10 mg al día. En el último control (a los cinco días del tratamiento antipsicótico), los síntomas psicóticos desaparecieron, pero el paciente presentaba ginecomastia, y al realizarse una RMN de control se apreció un microadenoma hipofisario acompañado de una hiperprolactinemia (28.4 ng/mL). Por tanto se realizó la supresión del haloperidol, carbamazepina y levopromazina que estaba siendo pautaada, haciendo el cambio o "switch" 15 mg/día durante cuatro días, subiéndose luego a dosis de 30 mg, junto con ácido valproico.

- A las tres semanas, la ginecomastia había desaparecido.

- A las 10 semanas, los niveles de prolactina estaban dentro del rango normal, 4.33 ng/mL.

- El insomnio, la agresividad, la irritabilidad y las alucinaciones visuales, auditivas y táctiles permanecieron ausentes tras el paso a aripiprazol.

Los autores del artículo concluyen una relación entre el tratamiento con haloperidol (antagonista dopaminérgico) y el síndrome hiperprolactinérmico; y a su vez relación con la desaparición de éste tras aripiprazol (agonista parcial D2).

- **Aripiprazole reduces serum prolactin in a woman with prolactinoma and acute psychosis.**

J. Sheldrick, G. Gründer  
*Department of Psychiatry and Psychotherapy, RWTH Aachen University, Aachen, Germany.*

Como bien recuerdan los autores, los aumentos de prolactina debidos a la inhibición de la acción dopaminérgica por la mayoría de los antipsicóticos, tanto convencionales (ej haloperidol), como los de segunda generación (ej risperidona); conduce a una hiperprolactinemia que se asocia con un mayor riesgo de padecer tumores hipofisarios.

En este caso el paciente es una mujer de 39 años, sin antecedentes psiquiátricos, que ingresa en el hospital en la unidad de agudos por un cuadro psicótico con alucinaciones auditivas, delirio paranoide, agitación psicomotora, insomnio y pensamiento desorganizado. La paciente refería además una disminución visual en su ojo izquierdo desde hace tres años, por lo que en la RMN que se le realizó años antes de este ingreso, se apreció un adenoma hipofisario que comprimía en parte el quiasma óptico. Este fue tratado por Endocrinología con bromocriptina (agonista dopaminérgico). Al ingreso psiquiátrico fue inicialmente tratada con risperidona, que a la semana se cambió a aripiprazol por la contraindicación en su uso. Al ingreso el nivel de prolactina era de 39160 mU/L. El tratamiento con aripiprazol (15 mg) y bromocriptina (2.5 mg) consiguió la reducción de la clínica psicótica, y a las cuatro semanas los niveles de prolactina se normalizaron.

Aunque este caso no es totalmente esclarecedor, ya que también se estaba usando bromocriptina, la rapidez en el descenso de tan elevadas cifras de prolactina habla en favor del gran peso que tiene el aripiprazol en la reducción de prolactina.

### **Pero... ¿cómo manejar el incremento de prolactina con la medicación antipsicótica?**

Vistos estos ejemplos, podríamos decir en líneas generales que hay cuatro formas de manejar el aumento de prolactina por el tratamiento con antipsicóticos:

- Sustituir el tratamiento antipsicótico por otro de menores efectos sobre los niveles de prolactina.

- Tratamiento con agonistas de receptores D2:

Añadir aripiprazol sobre el tratamiento antipsicótico que estaba recibiendo, como se aprecia por ejemplo en el artículo de agosto del 2013 llevado a cabo por los compañeros de la Unidad de Agudos del Hospital of Alicante, "Effect of the addition of aripiprazole on hyperprolactinemia associated with risperidone long-acting injection"<sup>2</sup>, en este caso con risperidona depot. Los síntomas relativos a la hiperprolactinemia mejoraron al añadir aripiprazol (5 mg), sin que ello supusiera una disminución de la eficacia del inyectable de risperidona, ni conllevara efectos secundarios adversos al administrar ambos antipsicóticos. Un estudio similar fue llevado a cabo en Southampton "Aripiprazole use combined with depot antipsychotic medication: two cases demonstrating its ability to reduce prolactin levels in an adolescent forensic hospital"<sup>11</sup> siendo éste concretamente en adolescentes, un caso con zuclopentixol decanoato (Clopixol depot®) y otro con risperidona de acción prolongada. También otro artículo lo describe, en este caso con haloperidol<sup>25</sup>.

Sustituir el tratamiento previo si la respuesta no es suficiente y el paciente ha desarrollado una hiperprolactinemia (como hemos visto en los dos ejemplos previos de adenomas hipofisarios).

- Reducción de la dosis del antipsicótico.
- Compensar los efectos de la hiperprolactinemia mediante sustitutivos hormonales.

### **CONCLUSIONES**

Poco a poco y con el incremento de la importancia que progresivamente se le está dando a la salud física<sup>22</sup> y sexual<sup>7, 13, 27</sup> de la persona con esquizofrenia, el interés por este tema (la hiperprolactinemia inducida por antipsicóticos) se está incrementando día tras día y ya desde hace algunos años se habla de que hay que considerar siempre este tema a la hora del

tratamiento antipsicótico crónico en pacientes esquizofrénicos<sup>28</sup>, de la misma manera que cada vez se comenta más acerca del síndrome metabólico asociado a antipsicóticos.

Sin duda, el primer paso para la resolución de la hiperprolactinemia asociada a antipsicóticos es la preventiva, si bien, hay que tener siempre claro que el objetivo del tratamiento para la esquizofrenia u otros trastornos que requieran del uso de antipsicóticos es la eficacia, y ese es el primer elemento a considerar. Es cierto que no hay establecida una clara jerarquía de eficacia entre antipsicóticos, pero sí que existen perfiles de pacientes en los que un antipsicótico se sabe que es más eficaz, o una historia de tratamientos que va a favor de un determinado antipsicótico, etc... También las necesidades clínicas del paciente o sus intereses y elección va a favor de un determinado fármaco, como sucede en casos en que la baja conciencia de enfermedad aconseja el empleo de medicación depot o de larga duración o que el paciente por comodidad prefiera tratamientos con bajas tomas o inyectables de secuenciación amplia. En esos casos la elección se basará en lo mejor para el paciente en términos de eficacia.

Sin embargo, cuando no haya superioridad entre antipsicóticos o bien se trate de mujeres que tengan previsto quedar embarazadas, o con una historia médica de cáncer de mama, de próstata, un prolactinoma o una osteoporosis ya diagnosticada, la prescripción de fármacos que potencialmente puedan incrementar la prolactina se debe intentar evitar, aunque sin perder de vista que el primer referente es el de eficacia.

En cualquier caso, los niveles de prolactina en sangre deberán ser valorados de forma sistemática en todos los pacientes antes y durante el tratamiento antipsicótico, especialmente si se está empleando fármacos de este grupo que resulten de alto riesgo para producir hiperprolactinemia.

Se deberán hacer controles analíticos de prolactina y resto de parámetros del síndrome metabólico y estudio hormonal-sexual antes de iniciarse el tratamiento antipsicótico y posteriormente durante el seguimiento con periodicidad. Además, es recomendable que en cada anamnesis se pregunte específicamente por la función sexual y en general, la sintomatología asociada a la hiperprolactinemia: amenorrea, galactorrea, problemas de erección, etc... Posteriormente, y en caso de normalidad en los niveles de prolactina o de una elevación leve

asintomática conviene continuar anualmente con el control de la prolactinemia.

❖ **Diagnóstico diferencial:** Cuando los niveles de prolactina sean muy elevados habría que sospechar la posibilidad de un tumor hipofisario, especialmente si se acompaña de dolores de cabeza, cambios visuales u otros síntomas neurológicos. En estos casos es conveniente también derivar al paciente al endocrinólogo. Hay que tener en cuenta que los antipsicóticos no suelen incrementar los niveles de prolactina por encima de seis veces el límite superior, recordar que en el artículo<sup>19</sup> llegaron a 39160 mU/L. En todos los casos es importante considerar otras causas de hiperprolactinemia como el embarazo (test de embarazo), lactancia, estrés, ciertas enfermedades como el tumor hipofisario (TAC o RNM cerebral), hipotiroidismo (hormonas tiroideas), insuficiencia renal crónica (perfil renal), hepatopatía (perfil hepático), producción ectópica de prolactina (carcinoma bronquítico de células pequeñas), herpes zóster y el ovario poliquístico, entre otros. También conviene en casos de hiperprolactinemia, evaluar y monitorizar las hormonas gonadales, derivando al endocrinólogo ante cualquier excepcionalidad. En algunos casos puede ser importante hacer un scanner óseo, especialmente cuando se acompaña de factores de riesgo para valorar la osteopenia u osteoporosis.

❖ Hay que considerar también otros fármacos como los antidepresivos (tanto ISRS como los tricíclicos y tetracíclicos), antieméticos (metoclopramida, domperidona), antagonistas H<sub>2</sub> (cimetidina, ranitidina), estrógenos, TSH, opiáceos, cocaína, anfetaminas, y anti-hipertensivos (verapamilo, metildopa y reserpina).

➤ Si no se ha alcanzado la estabilidad clínica la mejor opción es la sustitución del tratamiento antipsicótico por un fármaco que tiene menos riesgo de producir hiperprolactinemia, como por ejemplo el aripiprazol, quetiapina, o incluso olanzapina o clozapina. Para ello la mejor opción es un cambio paulatino entre antipsicóticos, incrementando progresivamente el nuevo antipsicótico garantizando la estabilización de la sintomatología, para tras un periodo de simultaneidad de ambos antipsicóticos, ir reduciendo progresivamente el antipsicótico al que se atribuía el incremento de niveles de prolactina. No obstante, en caso de que la combinación de antipsicóticos genere efectos secundarios se podría acelerar el cambio entre ellos. En todos los casos, el cambio entre antipsicóticos debe acompañarse de una monitorización consistente en el control de la

prolactina, de la psicopatología y posibles recaídas, y la aparición de nuevos efectos secundarios. En esta estrategia se aconseja una revisión del paciente semanal por parte del Equipo de Salud Mental.

Aunque la combinación de aripiprazol con el antipsicótico previo es efectiva aún no está implementada de forma normalizada en la práctica clínica habitual, y de hecho no se recomienda en las guías de práctica clínica para el tratamiento de la esquizofrenia<sup>31</sup>. Sin embargo, y a pesar de que no haya excesivos estudios y la mayoría de ellos sean casos clínicos como de los que hemos hablado<sup>2, 11, 25</sup>, debido a la objetividad que tiene la variable estudiada, como es la medición en sangre de la prolactina, hay que valorarlos incluso más por su carácter naturalístico. En los estudios hubo una mejoría de los niveles de prolactina e incluso, con una alta tasa de normalización de niveles. El que no haya ensayos clínicos suficientes puede cuestionar el dato que muestran los diferentes estudios sobre no incremento de efectos secundarios ni empeoramiento de la psicopatología. Igualmente, los ensayos clínicos existentes, muestran el efecto positivo de esta estrategia.

➤ En el caso de existir una estabilización clínica hay que valorar primero si existen otros efectos secundarios asociados, en cuyo caso habría que valorar una reducción de dosis. En el supuesto de que esta reducción de dosis lo resuelva habría que mantenerla, pero si eso conlleva una reaparición de síntomas, habría que plantear la sustitución del antipsicótico tal como se refirió anteriormente.

A veces también se pueden emplear sustitutivos hormonales que compensen la sintomatología generada por la hiperprolactinemia como la administración de estrógenos/contraceptivos para prevenir la osteoporosis.

Finalmente, si todas las estrategias anteriores no han servido se recomienda el empleo de agonistas de los receptores D<sub>2</sub>, siendo inicialmente más recomendable emplear cabergolina y en segundo lugar bromocriptina<sup>19</sup>. Los estudios clínicos muestran la eficacia de esta estrategia y no parecen indicar que el riesgo de recaídas sea tan grande como una primera aproximación pudiera hacer parecer.

No obstante, cada caso exigirá soluciones individuales, que dependerán de todas las características del mismo, aunque se deberán tener en cuenta los aspectos considerados anteriormente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Guidelines for the management of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia [internet]. Northamptonshire: Northamptonshire Healthcare NHS Foundation Trust (NHFT); 2013 Sep. [citado 26 Ago 2014] .19p. NHFT document reference: MMG007. Disponible en: [http://www.nht.nhs.uk/mediaFiles/downloads/94951318/MMG007%20Management%20of%20antipsychotic-induced%20hyperprolactinaemia%20-%20Sept13-Sept15\\_.pdf](http://www.nht.nhs.uk/mediaFiles/downloads/94951318/MMG007%20Management%20of%20antipsychotic-induced%20hyperprolactinaemia%20-%20Sept13-Sept15_.pdf)
2. Ziadi Trives M, Bonete Llácer JM, García Escudero MA, Martínez Pastor CJ. Effect of the addition of aripiprazole on hyperprolactinemia associated with risperidone long-acting injection. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Aug;33(4):538-41.
3. Safer DJ, Calarge CA, Safer AM. Prolactin serum concentrations during aripiprazole treatment in youth. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013 May;23(4):282-9.
4. 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. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012 Oct;66(6):518-24.
5. Krysiak R, Kędzia A, Okopień B. Unfavorable effects of hyperprolactinemia in autoimmune endocrine disorders. *Neuro Endocrinol Lett*. 2012;33(3):298-300.
6. Carvalho MM, Góis C. Hiperprolactinemia em doentes psiquiátricos. *Acta Med Port*. 2011 Nov-Dec;24(6):1005-12.
7. Jeong HG, Lee MS, Lee HY, Ko YH, Han C, Joe SH. Changes in sexual function and gonadal axis hormones after switching to aripiprazole in male schizophrenia patients: a prospective pilot stud. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012 Jul;27(4):177-83.
8. Saraf G, Behere RV, Venkatasubramanian G, Rao NP, Varambally S, Gangadhar BN. Hyperprolactinemia With Aripiprazole: Understanding the Paradox. *Am J Ther*. 2012 Feb 18.
9. Wix-Ramos RJ, Paez R, Capote E, Ezequiel U. Pituitary microadenoma treated with antipsychotic drug aripiprazole. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2011 Jan;5(1):58-60.
10. Carboni L, Negri M, Michielin F, Bertani S, Fratte SD, Oliosi B, Cavanni P. Slow dissociation of partial agonists from the D<sub>2</sub> receptor is linked to reduced prolactin release. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012 Jun;15(5):645-56.
11. Hill SA, Khan AA, Wetherill M. Aripiprazole use combined with depot antipsychotic medication: two cases demonstrating its ability to reduce prolactin levels in an adolescent forensic hospital. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2011 Jun;1(3):77-9.
12. Chen CY, Lin TY, Wang CC, Shuai HA. Improvement of serum prolactin and sexual function after switching to aripiprazole from risperidone in schizophrenia: a case series. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011 Feb;65(1):95-7.
13. Serretti A, Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011 May;26(3):130-40.
14. Chen CK, Huang YS, Ree SC, Hsiao CC. Differential add-on effects of aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone in comparison to benzamide antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Dec 1;34(8):1495-9.
15. 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 Psychopharmacol*. 2010 Oct;30(5):596-9.
16. Hanssens L, L'Italien G, Loze JY, Marcus RN, Pans M, Kerselaers W. The effect of antipsychotic medication on sexual function and serum prolactin levels in community-treated schizophrenic patients: results from the Schizophrenia Trial of Aripiprazole (STAR) study (NCT00237913). *BMC Psychiatry*. 2008 Dec 22;8:95.
17. Kwon JS, Jang JH, Kang DH, Yoo SY, Kim YK, Cho SJ; APLUS study group. Long-term efficacy and safety of aripiprazole in patients with schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder: 26-week prospective study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Feb;63(1):73-81.
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 Dec 12;32(8):1978-81.
19. Sheldrick AJ, Gründer G. Aripiprazole reduces serum prolactin in a woman with prolactinoma and acute psychosis. *Pharmacopsychiatry*. 2008 Jul;41(4):160.

20. Montejo AL. Prolactin awareness: an essential consideration for physical health in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008 May;18 Suppl
21. Shim JC, You YS, Kelly DL. Aripiprazole treatment causes extrapyramidal side effects but not prolactin elevation: a disconnect of the striatal D2 occupancy story: case report. *J Clin Psychopharmacol.* 2008 Jun;28(3):353-4.
22. Montejo AL. Prolactin awareness: an essential consideration for physical health in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008 May;18 Suppl 2:S108-14.
23. Lorenz RA, Weinstein B. Resolution of haloperidol-induced hyperprolactinemia with aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol.* 2007 Oct;27(5):524-5.
24. Shim JC, Shin JG, Kelly DL, Jung DU, Seo YS, Liu KH, Shon JH, Conley RR. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2007 Sep;164(9):1404-10.
25. Shores LE. Normalization of risperidone-induced hyperprolactinemia with the addition of aripiprazole. *Psychiatry (Edgmont).* 2005 Mar;2(3):42-5.
26. Aihara K, Shimada J, Miwa T, Tottori K, Burris KD, Yocca FD, Horie M, Kikuchi T. The novel antipsychotic aripiprazole is a partial agonist at short and long isoforms of D2 receptors linked to the regulation of adenylyl cyclase activity and prolactin release. *Brain Res.* 2004 Apr 2;1003(1-2):9-17.
27. Kelly DL, Conley RR. Sexuality and schizophrenia: a review. *Schizophr Bull.* 2004;30(4):767-79.
28. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs.* 2004;64(20):2291-314.
29. Goodnick PJ, Rodriguez L, Santana O. Antipsychotics: impact on prolactin levels. *Expert Opin Pharmacother.* 2002 Oct;3(10):1381-91.
30. Inoue A, Seto M, Sugita S, Hide I, Hirose T, Koga N, Kikuchi T, Nakata Y. Differential effects on D2 dopamine receptor and prolactin gene expression by haloperidol and aripiprazole in the rat pituitary. *Brain Res Mol Brain Res.* 1998 Apr;55(2):285-92.
31. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry.* 2004;161(2 Suppl):1-56.