



Comorbilidad física y efectos secundarios del tratamiento

Aitor Miñambres Donaire, Sheila López Romeo, Elena Rubio Abadal

INTRODUCCIÓN

La atención integral que se presta a los pacientes con trastornos mentales (TM) se refiere no sólo la salud mental, sino también a la salud física. Estos pacientes padecen enfermedades somáticas como el resto de la población general, a lo que se suman algunas patologías que, en ocasiones, están íntimamente relacionadas con los TM y en otras ocasiones se asocian a los tratamientos farmacológicos.

La enfermedad mental se asocia a una morbi-mortalidad elevada, que se debe, en gran medida, a enfermedades cardiometabólicas. El síndrome metabólico (SM) se considera un factor de riesgo independiente para padecer diabetes mellitus (DM) y patología cardiovascular, ya que aumenta su prevalencia e influye en su gravedad y pronóstico. Por estos motivos, en este capítulo se hará referencia principalmente a la detección y prevención de estas enfermedades en pacientes con TM ingresados en unidades de agudos. También se hará especial referencia al riesgo cardiotoxico

y a las alteraciones de la prolactina inducidas por psicofármacos, por su potencial gravedad y por su frecuencia.

SÍNDROME METABÓLICO

Definición

También llamado síndrome de Raven, síndrome X o CHAOS, el síndrome metabólico se define como la conjunción de varios factores de riesgo en un mismo individuo que aumentan la probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular o DM y, por tanto, incrementa el riesgo de mortalidad.

Las definiciones de SM más utilizadas son la de la FID (Federación Internacional de Diabetes) y de la ATP-III modificada (*Adult Treatment Panel III*), que utilizan los mismos 5 criterios (Tabla 4.1-1).

La definición de la ATP-III exige la presencia de 3 de los 5 criterios o más. La de la FID también, pero obliga a que uno de ellos sea el perímetro de cintura, por considerarlo el más relevante de todos.

Tabla 4.1-1. Criterios de SM de la FID y de la ATP-IIIa

| Criterio | Puntos de corte |
|---------------------------|---|
| PERÍMETRO ABDOMINAL | 102 cm (varones) o 88 cm (mujeres) |
| GLUCEMIA EN AYUNAS | ≥ 100 mg/dL |
| PRESIÓN ARTERIAL | Sistólica ≥ 130 mm Hg o diastólica ≥ 85 mm Hg |
| VALORES DE COLESTEROL HDL | < 40 mg/dL (varones) o < 50 mg/dL (mujeres) |
| TRIGLICÉRIDOS | ≥ 150 mg/dL |

Tomado de Alberti KG, Zimmet P, Shaw J (2005). *The metabolic syndrome -new worldwide definition. Lancet* 2005;366:1059-1062.

Epidemiología

Los pacientes con TM graves tienen una tasa de mortalidad más de 2 veces mayor que la de la población general y una reducción de la esperanza de vida de 10 años como mínimo. Además, la tasa de mortalidad es mayor en pacientes ingresados en recursos hospitalarios de larga estancia que en los comunitarios. Algunos estudios apuntan que, en la esquizofrenia, estas diferencias respecto a la población general se están ampliando en las últimas décadas. Este incremento del riesgo no es el mismo para todos los TM. El mayor incremento de mortalidad se produce en los trastornos psicóticos, seguidos de los trastornos bipolares. Los trastornos depresivos, los trastornos por abuso de sustancias, los trastornos de la personalidad y los trastornos del espectro ansioso también producen un incremento en la mortalidad prematura.

Pese a que las causas no naturales de muerte (suicidios o accidentes) son más frecuentes en pacientes con trastornos mentales que en la población general, las causas naturales (enfermedades somáticas agudas o crónicas) explican la mayor parte de los fallecimientos. Entre ellas, las más importantes son claramente las enfermedades cardiometabólicas. En menor medida, también son prevalentes las enfermedades respiratorias (atendiendo a una mayor tasa de tabaquismo entre las muestras psiquiátricas) o las infecciosas. En cuanto al mayor riesgo de padecer enfermedades neoplásicas, la evidencia es contradictoria, aunque sí parece haber mayor mortalidad por cáncer.

El SM, que es un estado de riesgo de patología cardiovascular y DM, es frecuente en la población con TM graves. Los trastornos esquizofrénicos presentan una prevalencia de síndrome metabólico entre 2-3 veces mayor que la población general y los trastornos bipolares, en torno al 1,5-2. La prevalencia de SM en pacientes esquizofrénicos hospitalizados se sitúa entre el 25% y el 29%. En otros trastornos, como los trastornos depresivos, la prevalencia de SM también suele estar elevada. La depresión está además relacionada con un incremento en el riesgo de padecer DM y enfermedades cardiovasculares.

Etiología y fisiopatología

La mayor prevalencia de SM y patología cardiovascular en algunos trastornos mentales graves se puede explicar por diversos factores:

- Escaso cuidado personal (menos asistencia a visitas y controles médicos, menos aceptación del tratamiento somático).
- Tendencia por parte de los profesionales de salud mental a prestar menor atención a los síntomas somáticos en pro de los síntomas más disruptivos del TM.
- Dietas con más ácidos grasos saturados, más azúcares refinados, menos fibra y menos vegetales y frutas.
- Vida más sedentaria y menos ejercicio físico.
- Mayor tasa de tabaquismo y de consumo de tóxicos.
- Algunos autores han propuesto un mayor riesgo inherente de SM para algunas enfermedades, como la esquizofrenia.
- Efecto iatrógeno de los psicofármacos, especialmente, antipsicóticos (Tabla 4.1-2).

Los antipsicóticos (AP), especialmente los de segunda generación, pueden provocar alteraciones en el peso, y en el perfil glucémico y lipídico. Estas alteraciones se pueden explicar, en parte, por la interacción con mecanismos reguladores del comportamiento alimentario y del gasto energético, como el receptor serotoninérgico 5HT_{2C}, la vía histaminérgica, la vía dopaminérgica y la producción de orexinas hipotalámicas.

En la fisiopatología del SM interviene un complejo entramado de condiciones clínicas, como resistencia a la insulina, exceso de grasa abdominal, dislipemia aterogénica, disfunción endotelial, susceptibilidad genética, hipertensión arterial, estado de hipercoagulabilidad y estrés crónico.

Evaluación y vigilancia

Varios estudios han demostrado con evidencias que la vigilancia de los parámetros básicos relacionados con el síndrome cardiometabólico no es la óptima, especialmente, en TM graves. Ha existido una tendencia por parte de los profesionales de salud mental a entender su función como dedicada al control de los sín-

Tabla 4.1-2. Antipsicóticos y anomalías metabólicas asociadas

| Antipsicótico | Incremento de peso | Riesgo de diabetes | Empeoramiento del perfil lipídico |
|-----------------|--------------------|--------------------|-----------------------------------|
| Atípicos | | | |
| Clozapina | +++ | +++ | +++ |
| Olanzapina | +++ | +++ | +++ |
| Quetiapina | ++ | + | ++ |
| Risperidona | ++ | + | ++ |
| Paliperidona | ++ | + | ++ |
| Asenapina | ± | ¿? | ¿? |
| Aripiprazol | ± | + | + |
| Ziprasidona | ± | + | + |
| Amisulprida | + | + | ¿? |
| Típicos | | | |
| Clorpromazina | ++ | +++ | ++ |
| Haloperidol | + | + | + |
| Flufenacina | + | ± | ++ |
| Perfenacina | + | + | ++ |

Tabla modificada de Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry*. South London and Maudsley NHS Trust. 12th Edition. +++ Incidencia elevada ++ Incidencia moderada + Incidencia baja - Incidencia muy baja ¿? Sin evidencia

tomas psiquiátricos, olvidando una visión más integral de la atención médica. A esta situación se suma el hecho de que muchos pacientes con patología mental son menos competentes para interpretar sus signos y síntomas físicos de forma adecuada y, por lo tanto, para buscar atención médica, siendo frecuente la vinculación errática con el médico de atención primaria. Por tanto, es frecuente que la vía de acceso a la atención somática de muchos pacientes sea a través de la consulta psiquiátrica o incluso a través de la hospitalización en agudos.

A todo paciente ingresado en una unidad de agudos se le deberían determinar los siguientes parámetros físicos:

- Peso y talla (IMC).
- Perímetro de cintura.
- Medida adecuada de la tensión arterial.
- Triacilglicéridos en sangre.
- Colesterol total y colesterol-HDL.

- Glucemia (a ser posible también hemoglobina glucosilada).
- Electrocardiograma (ECG).

También se deberían recoger los antecedentes patológicos personales y familiares, así como hábitos dietéticos, ejercicio y consumo de tabaco y otros tóxicos. Otros parámetros analíticos que se recomienda evaluar periódicamente son:

- Prolactina (PRL).
- Perfil tiroideo.
- Hemograma.
- Ionograma.
- Función renal y hepática.
- Serologías (especialmente VHC, VHB, HIV y Lúes).
- Vitamina B12 y ácido fólico.

En segundo lugar, los parámetros concretos que definen el SM, por el hecho de estar más directamente relacionados con el riesgo de patología

Tabla 4.1-3. Control de parámetros basada en el consenso ADA/APA

| | Basal | Semana 4 | Semana 8 | Semana 12 | Cada 3 meses | Anualmente |
|--------------------------------------|-------|----------|----------|-----------|--------------|------------|
| Antecedentes personales y familiares | √ | | | √ | | √ |
| Peso (IMC) | √ | √ | √ | √ | √ | √ |
| Perímetro abdominal | √ | | | √ | √ | √ |
| Presión arterial | √ | | | √ | | √ |
| Glucemia en ayunas/Hb glucosilada | √ | | | √ | | √ |
| Lípidos en ayunas | √ | | | √ | | √ |

Tomado de American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:596-601

cardiometabólica, deberían recogerse y reevaluarse periódicamente, sobre todo, en poblaciones de especial riesgo (por ejemplo, pacientes en tratamiento con antipsicóticos). La periodicidad con la que se deberían controlar estas variables varía según los diversos consensos y guías, muchos de las cuales se han diseñado especialmente para trastornos psicóticos, pero que en líneas generales pueden hacerse extensivas al resto de patologías psiquiátricas. Las guías más extendidas son las de la NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) y la APA (*American Psychiatric Association*). Las recomendaciones de la guía de la APA, con ligeras modificaciones, se exponen en la tabla 4.1-3.

Tratamiento del síndrome metabólico durante la hospitalización

Generalidades

Pese a la elevada prevalencia de SM en los pacientes psiquiátricos, algunos estudios demuestran las bajas tasas de tratamiento que reciben estos pacientes. El ingreso en una unidad de agudos debe entenderse como una oportunidad única no sólo para detectar estados de riesgo somático, sino también para iniciar un tratamiento de los casos de riesgo o con patología somática estable-

cida. Las intervenciones que se recomiendan son multidisciplinarias; se debe prevenir, diagnosticar precozmente y tratar cuando sea preciso el SM en todos los pacientes tanto con intervenciones farmacológicas como no farmacológicas. Se recomienda que las intervenciones que se inicien en la unidad de agudos mantengan continuidad ambulatoria. El hospital debe disponer de un circuito de interconsulta con el médico internista o el especialista pertinente para los casos que lo precisen.

Estrategias no farmacológicas para el manejo del síndrome metabólico

El tratamiento del SM debe empezar por recomendar cambios hacia un estilo de vida saludable, excluyendo el consumo de tóxicos e incluyendo una dieta sana y actividad física de forma regular con el fin de abordar todos los factores de riesgo. Reconocer a tiempo los factores de riesgo de SM ayuda a identificar a los pacientes con riesgo elevado de DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica, además de ayudar a iniciar estrategias preventivas en individuos con o en riesgo de SM. Estas estrategias deberían ponerse en práctica antes de que se produzca el daño visceral.

La guía NICE recomienda como primera línea el incremento de la actividad física, mejorar la

conducta alimentaria y la dieta, y reducir la ingesta energética.

En estudios de población general, la combinación de dieta y ejercicio es más eficaz que cualquiera de las dos por separado. En poblaciones psiquiátricas en tratamiento con antipsicóticos, las intervenciones sobre el estilo de vida también son eficaces. Muchas de estas intervenciones incluyen sesiones grupales para discutir acerca de la dieta, así como sesiones individuales. Generalmente, incluyen una combinación de actividad física, dieta y ayuda al abandono del hábito tabáquico. En ocasiones se utilizan técnicas motivacionales, terapia cognitivo-conductual o *counselling*. Otras propuestas más innovadoras incluyen incluso la inscripción gratuita durante un año a un gimnasio para promover el ejercicio físico en pacientes con primeros episodios psicóticos.

La mayoría de estas intervenciones consiguen mejoras discretas-moderadas en cuanto al peso y al IMC. De todas formas, estas intervenciones suelen estar poco estandarizadas, con grandes diferencias entre estudios y en la duración de las mismas, además de que existe muy poca bibliografía con muestras de pacientes hospitalizados en unidades de agudos.

Un aspecto importante de estas intervenciones es la necesidad de que el trabajo en los hábitos de vida se inicie lo más precozmente posible para que el paciente lo integre como una rutina, siendo éste un aspecto a tener en cuenta ya en las unidades de agudos. También parece importante el uso de sesiones de recordatorio de forma ambulatoria tras finalizar los programas sobre el estilo de vida, pues, en caso contrario, los resultados tienden a diluirse, como ocurre en la población general.

Estrategias farmacológicas para el manejo del síndrome metabólico

Entre las estrategias farmacológicas ante la presencia de SM se recomienda siempre de forma inicial la revaloración de la propia pauta psicofarmacológica, especialmente, si se considera que ésta puede tener influencia directa o indirecta sobre los factores de riesgo previamente mencionados.

Diversos antidepresivos se relacionan con distintas alteraciones cardiometabólicas (aumento de peso, alteraciones glucémicas, alteraciones en lípidos), siendo los antidepresivos tricíclicos los

más comúnmente asociados con estos efectos, pero también la mirtazapina. Dentro del grupo de los ISRS, paroxetina es uno de los fármacos más proclives a generar alteraciones cardiometabólicas. Venlafaxina y bupropion aumentan el riesgo de hipertensión arterial, especialmente cuando se usan dosis elevadas. También los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) pueden precipitar crisis hipertensivas si se asocian a alimentos que contengan tiramina. Otros antidepresivos parecen tener menos riesgo menor. Esta evidencia puede ser de utilidad a la hora de iniciar o modificar un antidepresivo en pacientes con especial riesgo cardiometabólico.

Entre los eutimizantes, el litio puede incrementar el peso por retención de líquidos pero también puede provocar dislipemia y alteraciones tiroideas. También el valproato puede incrementar el apetito y el peso, así como alterar los depósitos de lípidos y el metabolismo de la leptina. Tanto litio como valproato son los eutimizantes con un perfil metabólico más desfavorable, siendo otras opciones como la carbamacepina o lamotrigina menos desfavorables.

En cuanto a los antipsicóticos, se debería contemplar el uso de fármacos con un perfil metabólico más favorable, como lurasidona, ziprasidona, aripiprazol, asenapina y amisulpirida. Entre ellos, aripiprazol y ziprasidona son los que parecen tener los perfiles metabólicos más favorables, y algunos estudios han evidenciado la mejoría de parámetros metabólicos al realizar el cambio a estas moléculas.

Cuando el tratamiento con antipsicóticos con perfil metabólico más desfavorable, como olanzapina y clozapina, no se pueda cambiar, se ha propuesto la combinación con aripiprazol para conseguir pérdida de peso. Se ha descrito la pérdida de peso tras el cambio a aripiprazol (o el tratamiento coadyuvante con aripiprazol) debido a su perfil metabólico favorables.

En pacientes con una dislipemia importante, en los que el cambio de tratamiento antipsicótico y/o las medidas conservadoras no han sido eficaces, puede plantearse el tratamiento con estatinas, poniendo especial atención a las potenciales interacciones que pueden surgir al introducir el fármaco. En pacientes con elevación de las cifras de tensión arterial también se recomiendan inicialmente medidas conservadoras (dieta hipocalórica/hiposódica, ejercicio, cambio

Tabla 4.1-4. Intervenciones para prevenir el síndrome metabólico

| | |
|--|---|
| Evaluación somática al ingreso y seguimiento | Medir IMC, peso y perímetro abdominal al ingreso y hacer control semanal. Determinar valores de tensión arterial, glucemia y perfil lipídico según las características del paciente. |
| Control de la dieta | Prescripción de dieta. Programa de educación para la salud. Ajustar la prescripción de dieta específica según perfil de paciente. |
| Actividad física | Programa de educación para la salud. Actividad física diaria potenciada y registrada. |
| Tabaquismo | Intervención sobre el tabaquismo. |
| Psicofármacos | Revisión del perfil metabólico del paciente. Modificación de la prescripción si es necesario. |

de psicofármaco), introduciendo un fármaco antihipertensivo sólo si éstas fracasan.

Para los casos de sobrepeso u obesidad o desregulación glucémica en los que las medidas conservadoras no sean capaces de ejercer un control óptimo del SM, se han ensayado diversos tratamientos farmacológicos. En el caso de pacientes jóvenes, con incremento rápido de peso o desregulación glucémica y sin mejoría tras las medidas conservadoras (dieta, ejercicio, cambio de antipsicótico o cuando éste no es posible), la guía NICE recomienda el uso de metformina a dosis de 850 mg 1 o 2 veces/día. Se han ensayado muchas otras opciones farmacológicas (orlistat, topiramato, reboxetina, *glucagon-like peptide 1* (GLP-1), amantadina, melatonina, zonisamida, atomoxetina, anfetamínicos, fluoxetina, fluvoxamina y estatinas), pero la que presenta mayor eficacia hasta la fecha parece ser metformina.

En resumen, es esencial diseñar un nuevo modelo de cuidados para los pacientes con SM (Tabla 4.1-4), que incluya cribado, estratificación de riesgo y manejo algorítmico de los pacientes de acuerdo con el subtipo y etapa del SM, además de tratamiento idóneo en los casos en los que ya se observe la enfermedad establecida.

Finalmente, todas las intervenciones destinadas al control y abstinencia del hábito tabáquico son también de crucial importancia, atendiendo a las elevadas tasas entre la población con pa-

tologías psiquiátricas. Estas medidas se tratan en el capítulo dedicado a patología dual en hospitalización (Módulo 2, tema 5 Trastorno por consumo de sustancias y patología dual).

ALTERACIONES CARDIOLÓGICAS

Alteraciones cardiológicas relacionadas con fármacos antipsicóticos

Generalidades

Los efectos indeseables descritos con los antipsicóticos son sedación, hipotensión, síntomas extrapiramidales, efectos anticolinérgicos, alteraciones cardíacas, reacciones alérgicas, y alteraciones hormonales y neurológicas. En este apartado se describirán las alteraciones cardiológicas más frecuentes, principalmente, arritmias cardíacas, miocardiopatías, hipertensión arterial, hipotensión ortostática y síncope, así como su relación con diferentes psicofármacos.

Arritmias cardíacas

Algunos antipsicóticos pueden estar asociados con alteraciones electrocardiográficas, como fibrilación auricular, ondas P gigantes, cambios en la onda T y bloqueo cardíaco.

La prolongación del intervalo QT en el ECG se ha asociado con el desarrollo de diferentes

arritmias cardíacas, como *torsade de pointes* y arritmia ventricular, que podrían causar síncope y también progresar hacia fibrilación ventricular y muerte súbita. Específicamente, algunos antipsicóticos bloquean los canales de potasio cardíacos y están relacionados con la prolongación del intervalo QT, un factor de riesgo para la arritmia ventricular (*torsade de pointes*) que ocasionalmente desencadena la muerte del paciente. El riesgo global está directamente relacionado con la dosis de antipsicótico y aunque el riesgo es bajo, es más elevado que el riesgo de agranulocitosis fatal con clozapina.

El riesgo de *torsade de pointes* está relacionado exponencialmente con el grado de prolongación del intervalo QT, corregido por la frecuencia cardíaca (QTc), más allá de los límites normales (varones > 440 mseg/mujeres > 470 mseg), existiendo mayor evidencia de riesgo de arritmia cuando el intervalo QTc es ≥ 500 mseg.

Al valorar la duración del intervalo QT se debe considerar la existencia de variaciones fisiológicas, como el sexo, la hora del día, la ingesta de alimentos y alcohol, el ciclo menstrual y las concentraciones plasmáticas del fármaco, siendo más alargado este intervalo en relación a los picos plasmáticos del fármaco.

El intervalo QTc se ve incrementado por diversos psicofármacos, principalmente, antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos. En relación a los psicofármacos, algunos estudios han demostrado que ziprasidona alarga más el QTc e incrementa el riesgo de muerte súbita que otros antipsicóticos. En cambio, aripiprazol y paliperidona no se han visto asociados con variaciones en el QTc. Sin embargo, ejercen un efecto importante sobre la elongación del QTc todos los antipsicóticos de uso endovenoso, como haloperidol, pimocida y sertindol.

Factores de riesgo fisiológicos

Independientemente de los psicofármacos, se han asociado con la prolongación del intervalo QTc o las arritmias cardíacas diversos factores de riesgo fisiológicos, como el síndrome de QT largo, la bradicardia, la cardiopatía isquémica, la miocarditis, el infarto de miocardio, la hipertrofia ventricular izquierda, la hipopotasemia, la hipomagnesemia, la hipocalcemia, el ejercicio físico extremo, el stress o shock, la anorexia nerviosa, las edades extremas de la vida y el sexo femenino.

Intervenciones

Las acciones a llevar a cabo ante un incremento del intervalo QTc son:

- QTc prolongado, pero < 500 mseg. Reducir la dosis del fármaco asociado a este incremento, cambio de fármaco, repetir el ECG y valorar derivación a cardiología.
- QTc > 500 mseg. Suspender el fármaco asociado a este incremento y cambiar por un fármaco con menor efecto sobre el QTc.

Recomendaciones

La mayoría de los antipsicóticos se han relacionado con un incremento del riesgo de muerte súbita de origen cardíaco, por lo que se recomienda realizar ECG periódicos, es decir, al inicio del tratamiento, una vez alcanzada la dosis de mantenimiento, y, posteriormente, cada 6-12 meses. También se deberían realizar ECG seriados cuando se añada un tratamiento que produzca alteraciones hidroelectrolíticas o prolongación del QTc.

Miocardiopatías

Entre las alteraciones cardiológicas se ha descrito el riesgo de miocardiopatía y de miocarditis asociado al tratamiento con clozapina. Por este motivo se debe considerar la miocarditis en pacientes tratados con clozapina que presenten los siguientes síntomas: fatiga de origen desconocido, disnea, taquipnea, fiebre, palpitations, dolor torácico y otros signos de fallo cardíaco. Este efecto secundario aparece en un 0,1 % de los pacientes tratados con clozapina y suele aparecer en los 2 primeros meses.

Intervenciones

Ante la sospecha de miocarditis, el clínico deberá suspender el tratamiento con clozapina inmediatamente y determinar la concentración de troponina, los leucocitos y la VSG. Si se descarta la presencia de miocarditis se podrá reintroducir el fármaco, pero ante la presencia de esta patología no se recomienda reintroducir clozapina aunque mejore el cuadro cardíaco.

Recomendaciones

En pacientes tratados con clozapina no es necesaria una vigilancia específica para el riesgo de miocarditis pero sí es necesaria ante el riesgo de agranulocitosis. Aun así se recomienda realizar un ECG basal y medir el potasio plasmático antes del inicio de un tratamiento psicofarmacológico con cualquier antipsicótico, para descartar presencia de arritmias. Así mismo, se recomienda realizar controles durante el tratamiento.

Hipotensión ortostática y síncope

Los antipsicóticos se han relacionado con otros efectos adversos, como hipotensión ortostática y el síncope, a través de su agonismo y antagonismo sobre los receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, histamínicos, alfa-adrenérgicos y muscarínicos.

Hipotensión ortostática

La hipotensión ortostática es el efecto adverso autonómico más común de los antipsicóticos. Es una disminución de la presión arterial sistólica igual o superior a 20 mm Hg o presión arterial sistólica por debajo de 90 mm Hg en bipedestación. Se relaciona con el antagonismo de los receptores alfa1-adrenérgicos postsinápticos. Algunos antipsicóticos también poseen un efecto antagonista de los receptores alfa2-adrenérgicos; debido a esto, algunos pacientes también podrían presentar hipertensión arterial secundaria al tratamiento con antipsicóticos (véase el apartado dedicado a Hipertensión arterial).

Este efecto adverso se produce en el 75 % de los pacientes tratados con antipsicóticos aunque en la mayoría de los casos es transitorio. Así mismo, podría ocurrir con más frecuencia en pacientes tratados con una combinación de antipsicóticos en lugar de monoterapia.

Los antipsicóticos afectan al sistema nervioso central y periférico. En diversos estudios se ha descrito que si bien hubo una elevada prevalencia de pacientes que presentaron síntomas centrales, por ejemplo, mareo, aproximadamente la mitad de ellos presentaron hipotensión arterial. Entre los antipsicóticos típicos, los de menor potencia son más propicios a causar una hipotensión

significativa respecto a los antipsicóticos de potencia media-alta. En relación a los antipsicóticos atípicos, éstos se asocian con bradicardia además de hipotensión arterial. Clozapina, clorpromacina, risperidona, quetiapina y olanzapina se han asociado a hipotensión ortostática en diversos estudios. En el caso de la clozapina, el antagonismo que produce sobre los receptores colinérgicos y alfa1-adrenérgicos explicaría la asociación entre clozapina e hipotensión. Además, en el caso de la clozapina se ha descrito la aparición de hipertensión y taquicardia benigna sostenida. Ésta se ha descrito en un 25 % de los casos, suele aparecer en las primeras 4 semanas de tratamiento, en general es benigna, pero si persiste en reposo, se asocia a fiebre, hipotensión o dolor torácico cabría sospechar una miocarditis. Así mismo, la hipotensión e hipertensión arterial suelen aparecer durante las 4 primeras semanas de tratamiento con clozapina. El mecanismo causal aún es desconocido, pero la taquicardia podría resolverse realizando cambiando el antipsicótico por otro con bajo antagonismo adrenérgico o muscarínico.

Síncope

En raras ocasiones, la hipotensión ortostática puede dar lugar a un síncope neurocardiogénico, que se define como el síncope que ocurre cuando el sistema nervioso autónomo está incapacitado debido a un fallo de los mecanismos vasoconstrictores. La incidencia del síncope oscila entre el 0,2 % en pacientes tratados con olanzapina y risperidona, el 1 % en pacientes tratados con quetiapina y hasta el 6 % en pacientes tratados con clozapina. Los fármacos que se asocian en menor medida con alteraciones de la presión arterial han sido aripiprazol, amisulprida, sulpirida y trifluoperacina.

Manejo de la hipotensión ortostática y del síncope

Si bien en la mayoría de los casos se produce una tolerancia a la hipotensión producida por antipsicóticos, en algunos casos se encuentran dificultades de regulación de larga duración, especialmente, relacionadas con administración de tratamiento intramuscular o con una rápida titulación de la dosis. Por este motivo, realizar una

titulación lenta durante varios días y limitar la dosis inicial podría reducir este riesgo de hipotensión, especialmente, en pacientes de edad avanzada y en pacientes que sufran de alteraciones hepáticas o alteraciones autonómicas preexistentes. Si esta estrategia no resulta suficientemente efectiva, podría estar indicada una reducción de la dosis de antipsicótico o bien un cambio por otro antipsicótico en pacientes con hipotensión persistente. En pacientes con predisposición a presentar hipotensión (deshidratación, hipovolemia, tratamiento antihipertensivo) habrá que tener especial precaución con el uso de antipsicóticos que produzcan hipotensión clínicamente significativa. Además, deberán evitar cambios posturales bruscos, permanecer de pie durante largos períodos de tiempo y hacer esfuerzos durante la micción y la defecación. Sin embargo, se ha descrito que el ejercicio físico intenso puede reducir el riesgo de desarrollar hipotensión. Algunas personas pueden mejorar aumentando la ingesta de líquidos, por lo que esta estrategia podría usarse como primera línea.

Raramente es necesaria la intervención farmacológica para tratar a este efecto adverso. Se ha descrito que algunos corticosteroides retenedores de sal o algunos alfa-adrenérgicos pueden resultar beneficiosos en estas circunstancias. Otra medida podría ser realizar un cambio de antipsicótico, usando los que se han visto menos implicados o no implicados con alteraciones de las cifras tensionales.

Hipertensión arterial

Existen dos vías por las cuales los antipsicóticos pueden contribuir al desarrollo o incremento de la hipertensión arterial; la tensión arterial puede verse incrementada de forma lenta y progresiva mediante la asociación con el incremento de peso o bien producirse una hipertensión arterial de forma rápida y directamente relacionada con el inicio del tratamiento o incremento de dosis de antipsicótico.

Clozapina, olanzapina y risperidona han sido los antipsicóticos que se han asociado con la hipertensión arterial, siendo clozapina el fármaco más asociado a este efecto adverso. Cabe mencionar y tener en consideración que el tratamiento concomitante con ISRS puede incrementar el riesgo de hipertensión posiblemente al inhibir el metabolismo del fármaco antipsicótico.

Alteraciones cardiológicas relacionadas con fármacos antidepresivos

Generalidades

En el caso de los antidepresivos también se han descrito efectos secundarios cardiovasculares, como incremento de mortalidad, cirugía coronaria, insuficiencia cardíaca, y riesgo de infarto de miocardio y cerebral en el caso de los antidepresivos tricíclicos.

Arritmias cardíacas

Se ha asociado la aparición de arritmias cardíacas con los antidepresivos tricíclicos y también con trazodona y venlafaxina. Los antidepresivos tricíclicos son antagonistas de los canales de sodio, que producen un incremento del intervalo QRS y QT, efectos que generalmente son evidentes después de una sobredosis de estos fármacos.

Los ISRS no se asocian a incremento del intervalo QTc (a excepción de citalopram y escitalopram). Tampoco incrementan el QTc reboxetina, nefazodona, mirtazapina e IMAO.

Debe prestarse atención al efecto de fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina sobre las concentraciones plasmáticas de otros fármacos que incrementan el QTc. Se pueden suministrar dosis bajas de fármacos que incrementan el QTc, pero el efecto de los antidepresivos anteriormente mencionados podría incrementar el riesgo de alargamiento del QTc.

Alteraciones cardiológicas relacionadas con estimulantes anfetamínicos

Pese a que su uso no es tan frecuente en unidades de hospitalización como el de otros psicofármacos, los estimulantes anfetamínicos, generalmente, utilizados para el tratamiento del TDAH, también conllevan ciertos riesgos desde el punto de vista cardíaco. Estos fármacos provocan un ligero aumento de la presión arterial media (2-4 mm Hg) y del ritmo cardíaco medio (3-6 lpm) y algunos pacientes experimentan aumentos mayores. No se recomienda su uso en pacientes con cardiopatías graves y es recomendable recoger factores de riesgo cardíacos y realizar en lo posible un ECG antes de iniciar su uso.

Tabla 4.1-5. Causas de hiperprolactinemia

| Fármacos y tóxicos | Causas médicas | Causas fisiológicas |
|---|--|----------------------|
| Antipsicóticos | Trastornos hipofisarios (prolactinomas, síndrome de la silla turca vacía) | Lactancia y embarazo |
| Antidepresivos | Trastornos hipotalámicos (tumores, postencefalitis) | Período de sueño |
| Antihipertensivos (metildopa, reserpina, verapamilo) | Trastornos endocrinológicos (hipotiroidismo, acromegalia, enfermedad de Cushing, síndrome del ovario poliquístico) | Estrés |
| Antieméticos dopaminérgicos (metoclopramida, domperidona) | Insuficiencia renal crónica primaria | Actividad sexual |
| Antagonistas del receptor H ₂ (cimetidina, ranitidina) | Enfermedad hepática grave | Estimulación mamaria |
| Tratamientos hormonales (protirelina, anticonceptivos orales con estrógenos). | | |
| Cocaína, anfetaminas y opioides | | |

Tomado de Madhusoodanan et al, 2010; Molitc, 2008; La Torre y Falorni, 2007.

Recomendaciones generales

En general, se recomienda no prescribir fármacos que alarguen el QTc en pacientes con patología cardíaca, antecedentes de síncope, antecedentes familiares de muerte súbita (< 40 años) o síndrome de QT alargado congénito.

HIPERPROLACTINEMIA Y DISFUNCIÓN SEXUAL POR ANTIPSICÓTICOS

Definición de hiperprolactinemia

La PRL es una hormona segregada por células lactotropas de la adenohipófisis, que estimula la producción de leche en las glándulas mamarias y la síntesis de progesterona en el cuerpo lúteo. Los valores normales de PRL son 2,8-29,2 ng/mL en mujeres en edad fértil y 2,1-17,7 ng/mL en hombres. En mujeres, los valores de PRL son mayores durante la segunda mitad del ciclo menstrual y aumentan hasta 10-20 veces en el embarazo y la lactancia.

Los valores superiores a éstos se consideran hiperprolactinemia (HPRL), que tiene gran relevancia por su afectación en la esfera reproductiva y sexual, y por su relación con la osteoporosis y mayor riesgo de cáncer de mama.

Etiología de la hiperprolactinemia

La prevalencia de hiperprolactinemia en la población general es del 0,7 % en hombres y 3,5 % en mujeres, pudiendo ser originada por causas fisiológicas, por patología médica o por efecto de fármacos o tóxicos (Tabla 4.1-5). Entre ellas, las causas más comunes son las iatrogénicas. Los antipsicóticos son los fármacos más claramente relacionados con HPRL, aunque también algunos antidepresivos, en especial, los que tienen actividad serotoninérgica.

Tipos de antipsicóticos y riesgo de hiperprolactinemia (HPRL)

Un 42-93 % de las mujeres y un 18-72 % de los hombres en tratamiento antipsicótico sufre HPRL. Las mujeres sufren más elevaciones de la PRL que los hombres durante el tratamiento antipsicótico crónico con dosis equivalentes o incluso recibiendo menores dosis. El uso extendido de antipsicóticos en las unidades de agudos de psiquiatría, la frecuencia de dicha hiperprolactinemia y sus consecuencias clínicas lo convierten en un problema a controlar en los ingresos.

Los antipsicóticos actúan bloqueando los receptores dopaminérgicos D2 de la vía tubero-in-

fundibular de la hipófisis, provocando de esta manera un incremento de PRL, que se relacionará con su perfil de bloqueo y fijación a receptores dopaminérgicos D2, su selectividad relativa límbica frente a la estriatal, separación dosis-respuesta e interacciones con otros receptores distintos a los D2.

Los antipsicóticos convencionales son los más relacionados con HPRL, ya que funcionan como antagonistas de los receptores de dopamina de forma menos selectiva, afectando a las 4 vías de la dopamina y produciendo, por ello, HPRL de forma significativa en un 33-87 % de los casos.

Los antipsicóticos atípicos presentan mayor variabilidad y cada uno se asocia de forma diferente a HPRL. Amisulprida, risperidona y paliperidona son los más propensos a causar HPRL. Olanzapina, quetiapina y clozapina pueden elevar la PRL de forma transitoria, poco significativa y con poca repercusión sintomática. Finalmente, aripiprazol se asocia también a una baja prevalencia de HPR, incluso es capaz de provocar reducción de las cifras de prolactina en monoterapia, debido a su agonismo parcial sobre los receptores D2.

Efectos clínicos de la HPRL inducida por antipsicóticos

Efectos reproductivos

La HPRL en mujeres puede producir infertilidad, galactorrea, irregularidad menstrual, hirsutismo y acné. La HPRL en hombres también causa infertilidad, ginecomastia, galactorrea y descenso de masa muscular y vello corporal.

Efectos sexuales

Se ha observado disfunción sexual (DS) en un 30-60 % de los pacientes en tratamiento antipsicótico y se relaciona con una peor calidad de vida y menor satisfacción con el grado de satisfacción vital. En mujeres puede reducir la libido, producir atrofia de la mucosa vaginal y uretral, dispareunia y disminución de lubricación vaginal (30-52 %). En hombres, disminución de la libido y disfunción eréctil y eyaculatoria (45-68 %).

Hay que tener en cuenta que la DS es probablemente multifactorial y en ella participan los

síntomas de la propia patología (positivos y negativos, y cognitivos y afectivos), el impacto social, los efectos de los psicofármacos (sedantes, anticolinérgicos y antiadrenérgicos) y el uso de alcohol, además de la HPRL, que debe considerarse sólo como un mecanismo potencial.

Osteopenia y osteoporosis

La HPRL afecta a la densidad mineral ósea (DMO), lo que implica riesgo de fracturas óseas, que es una causa importante de morbimortalidad en pacientes con esquizofrenia.

Los estrógenos desempeñan un papel clave en la regulación de la formación y reabsorción óseas y, en casos de hipogonadismo mantenido, se produce pérdida de tejido óseo, especialmente, de hueso trabecular. También se ha descrito que la PRL podría ejercer un efecto directo sobre los osteoblastos.

Incluso períodos relativamente cortos de HPRL pueden ejercer efectos adversos significativos en la densitometría, pudiéndose encontrar osteopenia u osteoporosis a partir de los 8 años de tratamiento con AP, especialmente, en mujeres jóvenes. En caso de tratamiento con AP a largo plazo, se ha observado reducción de la DMO en un 57 % de hombres y un 32 % de mujeres, relacionada con la dosis y la duración del tratamiento y con hipogonadismo. En un análisis muy extenso de casos y controles realizado en el Reino Unido se demostró un riesgo de fractura de cadera 2,6 veces mayor en las pacientes que estaban recibiendo un tratamiento que elevaba la PRL comparadas con la población general, en ambos sexos.

Otros estudios no han encontrado ninguna relación entre la PRL o las concentraciones de hormonas sexuales y el descenso de la DMO, sugiriendo que hay mayor participación de otros factores. Aun así, las revisiones recientes sobre osteoporosis y riesgo de fractura en pacientes con esquizofrenia concluyen que estos pacientes sí presentan menor DMO que la población general y que ésta se relaciona significativamente con HPRL.

Carcinogénesis

Se sugiere que una elevación prolongada de PRL puede predisponer a un riesgo mayor de cáncer de mama y probablemente de próstata. También se ha relacionado el uso de antipsicóti-

cos con un mayor riesgo de cáncer de endometrio en mujeres premenopáusicas.

Vigilancia y detección de la hiperprolactinemia por antipsicóticos

El consenso español actual sobre riesgos y detección de HPRL inducida por antipsicóticos aconseja la detección sistemática de HPRL en el momento basal, a los 3 meses de iniciar o cambiar tratamiento y un seguimiento periódico en caso de HPRL. Asimismo, recomienda explorar la existencia de disfunción sexual y alteraciones del ciclo menstrual de forma rutinaria.

Ante un paciente en tratamiento antipsicótico con síntomas de HPRL (en especial, amenorrea, galactorrea, disminución de la libido e impotencia), se debe determinar la prolactina en sangre. Si están elevados de forma leve o moderada, se recomienda repetir la prueba para poder excluir elevaciones fisiológicas y en esta segunda determinación se deben solicitar también hormonas sexuales.

En caso de confirmarse la HPRL, antes de asegurar que el fármaco antipsicótico es la causa, hay que considerar siempre otras causas médicas (Tabla 16.5). En mujeres con HPRL y amenorrea en los últimos 6 meses, menopausia precoz, mayores de 65 años, hipogonadismo o fracturas previas, se recomienda realizar una densitometría ósea para evaluar si hay osteopenia u osteoporosis.

Prevención de la hiperprolactinemia por antipsicóticos

Antes de iniciar un tratamiento antipsicótico es importante tener en cuenta la posible HPRL para valorar el riesgo-beneficio. Para ello se pueden tener en cuenta efectos adversos previos (DS, irregularidad menstrual o menopausia y galactorrea), antecedentes de cáncer de mama, de próstata o prolactinomas, osteoporosis, fracturas óseas, y valorar si el paciente ha alcanzado su pico de masa ósea. Estos aspectos nos ayudarán a decidir el perfil de antipsicótico más adecuado en cada paciente.

Tratamiento de la hiperprolactinemia por antipsicóticos

Se recomienda tratar la HPRL si produce síntomas graves o desagradables o si se espera un

tratamiento prolongado con un fármaco causante de HPRL. Las intervenciones que se han propuesto hasta el momento son las siguientes:

- **Reducir la dosis de antipsicótico:** una opción sencilla aunque con riesgo de recaída y sin total garantía de efectividad.
- **Cambiar a un antipsicótico con bajo riesgo de hiperprolactinemia:** el cambio a aripiprazol, olanzapina, quetiapina, clozapina, ziprasidona, lurasidona o asenapina puede ser útil para disminuir las concentraciones de PRL y puede mejorar algunos síntomas sexuales o reproductivos.
- **Añadir aripiprazol:** puede corregir la hipoactividad dopaminérgica causada por otros antipsicóticos; añadirlo es seguro y se tolera bien.
- **Tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos y progestágenos:** se recomienda cuando no son posibles las intervenciones anteriores, se han descartado las causas centrales de HPRL y se desea tratar síntomas de hipoestrogenismo.
- **Usar un agonista dopaminérgico:** bromocriptina se ha utilizado de forma efectiva en casos de amenorrea, galactorrea e impotencia en dosis de 5 a 7,5 mg diarios y se ha observado que su administración es segura y que no exacerba los síntomas psicóticos o extrapiramidales. Las dosis de cabergolina de 0,125-0,250 mg por semana también son efectivas para normalizar la PRL y mejorar la sintomatología sexual, y al parecer no empeoran los síntomas psicóticos. Aun así, se han comunicado casos sobre la tendencia de la bromocriptina y cabergolina a exacerbar los síntomas psicóticos, concretamente, al añadir cabergolina a risperidona y fluoxetina y a amisulprida, lo que sugiere la necesidad de iniciarlas de forma lenta y con estrecha vigilancia.

DERIVACIÓN Y COORDINACIÓN CON ATENCIÓN PRIMARIA

Además de una adecuada vigilancia durante el ingreso en la unidad de hospitalización, conviene realizar una derivación y coordinación efectiva con los servicios de atención primaria (médico de cabecera), informando sobre los riesgos y comorbi-

lidades del paciente para realizar un seguimiento y ofrecer una atención integrada teniendo en cuenta los factores del trastorno mental que influyen en la condición física del paciente. Puesto que las personas con trastornos mentales suelen consultar menos a los servicios de atención primaria que la población general, puede resultar de utilidad el contacto con el médico de cabecera previo al alta, facilitando información, pruebas o concertando una cita de seguimiento post-alta. En este sentido,

el acceso a una historia informatizada universal puede ser de ayuda. También los Programas de Seguimiento Individualizado (PSI) pueden ser de utilidad como un recurso cercano al paciente con TM que ejerza una supervisión sobre sus capacidades para el autocuidado de sus patologías somáticas, de acompañamiento a citas y pruebas médicas y como voz de alarma en caso de incurrir en situaciones de riesgo vital.

PUNTOS CLAVE

- Los pacientes con TM graves tienen una tasa de mortalidad más del doble que la de la población general, y una reducción de la esperanza de vida de como mínimo 10 años.
- En el tratamiento del síndrome metabólico se deben priorizar los cambios hacia un estilo de vida saludable, excluyendo el consumo de tóxicos e incluyendo una dieta sana y actividad física de forma regular con el fin de abordar todos los factores de riesgo.
- La prolongación del intervalo QT en el ECG se ha asociado con el desarrollo de diferentes arritmias cardíacas, como torsade de pointes y arritmia ventricular, que podrían causar síncope y progresar hacia una fibrilación ventricular y muerte súbita.
- Los antipsicóticos actúan bloqueando los receptores dopaminérgicos D2 de la vía tubo-infundibular de la hipófisis, provocando de esta manera un incremento de prolactina. La hiperprolactinemia se traduce en efectos indeseables en la esfera reproductiva y sexual, osteopenia y osteoporosis, así como mayor potencial para producir neoplasias.

BIBLIOGRAFÍA

- American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. American Diabetes Association 2004 Feb;27(2):596-601.
- Arakawa R, Okumura M, Ito H, Takano A, Takahashi H, Takano H, et al. Positron emission tomography measurement of dopamine D(2) receptor occupancy in the pituitary and cerebral cortex: relation to antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *J Clin Psychiatry* 2010 Sep;71(9):1131-1137.
- Aronne LJ, Wadden T, Isoldi KK, Woodworth KA. When Prevention Fails: Obesity Treatment Strategies. *Am J Med* 2009 Apr;122(4):I-CO4.
- Bak M, Fransen A, Janssen J, van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Apr 24;9(4):e94112.
- Barak Y, Aizenberg D. Switching to Aripiprazole as a Strategy for Weight Reduction: A Meta-Analysis in Patients Suffering from Schizophrenia. *J Obes* 2011;2011:1-6.
- Boland X, Chhabra P. Dramatic Weight Loss Following Addition of Aripiprazole to Olanzapine in a Patient With Treatment-resistant Schizophrenia: A Case Report. *J Psychiatr Pract*. 2019 Mar;25(2):135-138.
- Bruins J, Pijnenborg GHM, van den Heuvel ER, Visser E, Corpeleijn E, Bartels-Velthuis AA, et al. Persistent Low Rates of Treatment of Metabolic Risk Factors in People With Psychotic Disorders: A PHAMOUS Study. *J Clin Psychiatry*. 2017 Apr 11.
- Bushe C, Shaw M, Peveler RC. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia. *J Psychopharmacol* 2008 Mar;22(2 Suppl):46-55.
- Byerly M, Suppes T, Tran QV, Baker RA. Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: recent developments and current perspectives. *J Clin Psychopharmacol* 2007 Dec;27(6):639-661.

- Caemmerer J, Correll CU, Maayan L. Acute and maintenance effects of non-pharmacologic interventions for antipsychotic associated weight gain and metabolic abnormalities: a meta-analytic comparison of randomized controlled trials. *Schizophr Res* [Internet]. 2012 Sep [cited 2017 Sep 25];140(1-3):159-68.
- Coker F, Taylor D. Antidepressant-induced hyperprolactinaemia: Incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2010;24(7):563-574.
- Cookson J, Hodgson R, Wildgust HJ. Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis. *J Psychopharmacol* 2012 May;26(5 Suppl):42-51.
- Coronas R, Cobo J, Giménez-Palop O, Ortega E, Márquez M. Safety of cabergoline in the management of pituitary prolactin-induced symptoms with patients treated with atypical neuroleptics. *Current Drug Safety* 2012;7(2):92-98.
- Crespo-Facorro B, Ortiz-García de la Foz V, Suarez-Pinilla P, Valdizan EM, Pérez-Iglesias R, Amado-Señaris JA, et al. Effects of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone on plasma prolactin levels in individuals with first episode nonaffective psychosis: Analysis of a randomized open-label 1year study. *Schizophr Res*. 2017 Nov;189:134-141.
- Crews MPK, Howes OD. Is antipsychotic treatment linked to low bone mineral density and osteoporosis? A review of the evidence and the clinical implications. *Human Psychopharmacology* 2012;27(1):15-23.
- Crichton GE, Elias MF, Robbins MA. Association between depressive symptoms, use of antidepressant medication and the metabolic syndrome: the Maine-Syracuse Study. *BMC Public Health*. 2016 Dec 10;16(1):502.
- Chen Y, Bobo WV, Watts K, Jayathilake K, Tang T, Meltzer HY. Comparative effectiveness of switching antipsychotic drug treatment to aripiprazole or ziprasidone for improving metabolic profile and atherogenic dyslipidemia: a 12-month, prospective, open-label study. *J Psychopharmacol* 2012;26(9):1201-10.
- De Berardis D, Acciavatti T, Campanella D, Serroni N, Olivieri L, Ranalli C, et al. Novel approaches in the treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia: The role of partial agonists of D2 dopaminergic receptors. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic and Immune Drug Discovery* 2010;4(3):230-240.
- Dols A, Sienaert P, van Gerven H, Schouws S, Stevens A, Kupka R, et al. The prevalence and management of side effects of lithium and anticonvulsants as mood stabilizers in bipolar disorder from a clinical perspective: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 2013 Nov;28(6):287-96.
- Fleischhacker WW, Cetkovich-Bakmas M, De Hert M, Hennekens CH, Lambert M, Leucht S, et al. Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy, and research challenges. *J Clin Psychiatry* 2008 Apr;69(4):514-9.
- Green AI, Patel JK, Goisman RM, Allison DB, Blackburn G, Andreasen NC, et al. Weight gain from novel antipsychotic drugs: need for action. *Gen Hosp Psychiatry*. Elsevier 2000 Jul;22(4):224-35.
- Grover S, Dalla E, Mehra A, Chakrabarti S, Avasthi A. Physical Comorbidity and its Impact on Symptom Profile of Depression among Elderly Patients Attending Psychiatry Services of a Tertiary Care Hospital. *Indian J Psychol Med* 2017;39(4):450-6.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. *Crit Pathw Cardiol* 2005 Dec;4(4):198-203.
- Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 2004;64(20):2291-2314.
- Hasnain M, Vieweg WV. Weight considerations in psychotropic drug prescribing and switching. *Postgrad Med*. 2013 Sep;125(5):117-29
- Howes OD, Wheeler MJ, Meaney AM, O'Keane V, Fogelman I, Blake G, et al. Bone mineral density and its relationship to prolactin levels in patients taking antipsychotic treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2005 Jun;25(3):259-261.
- Hung C-I, Liu C-Y, Hsiao M-C, Yu N-W, Chu C-L. Metabolic syndrome among psychiatric outpatients with mood and anxiety disorders. *BMC Psychiatry* 2014 Dec 21;14(1):185.
- Jiang XJ, Wu FX, Zhang JP, Shi L, Hu JQ, Zhu HZ, et al. Effects of Risperidone and Aripiprazole on Serum Levels of Prolactin, Testosterone and Estradiol in Female Patients with Schizophrenia. *Drug Res (Stuttg)*. 2018 Jul;68(7):410-414.
- Kelly D, Powell MM, Wehring HJ, Sayer MA, Kearns AM, Hackman AL, et al. Adjunct Aripiprazole Reduces Prolactin and Prolactin-Related Adverse Effects in Premenopausal Women With Psychosis: Results From the DAAMSEL Clinical Trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2018 Aug;38(4):317-326.
- Kirino E. Serum prolactin levels and sexual dysfunction in patients with schizophrenia treated with antipsychotics: comparison between aripiprazole and other atypical antipsychotics. *Ann Gen Psychiatry*. 2017 Nov 28;16:43.
- Kisely S, Sadek J, MacKenzie A, Lawrence D, Campbell LA. Excess Cancer Mortality in Psychiatric Patients. *Can J Psychiatry*. 2008 Nov;53(11):753-61.
- Kishimoto T, De Hert M, Carlson HE, Manu P, Correll CU. Osteoporosis and fracture risk in people with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2012 Sep;25(5):415-429.
- Lee MS, Song HC, An H, Yang J, Ko YH, Jung IK, et al. Effect of bromocriptine on antipsycho-

tic drug-induced hyperprolactinemia: eight-week randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010 Feb;64(1):19-27.

- Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):951-62.
- Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2008 Jan; 23(S1):S3-14.
- Marano G, Traversi G, Romagnoli E, Catalano V, Lotrionte M, Abbate A, et al. Cardiologic side effects of psychotropic drugs. *J Geriatr Cardiol* 2011;8(4):243-53.
- Mizuno Y, Suzuki T, Nakagawa A, Yoshida K, Mimura M, Fleischhacker WW, et al. Pharmacological strategies to counteract antipsychotic-induced weight gain and metabolic adverse effects in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2014 Nov 1;40(6):1385-403.
- Montejo ÁL, Arango C, Bernardo M, Carrasco JL, Crespo-Facorro B, Cruz JJ, et al. Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2016 Jul-Sep;9(3):158-73.
- Mukundan A, Faulkner G, Cohn T, Remington G. Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems. In: Mukundan A, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010.
- Nakamura M, Nagamine T. Prolactin levels in patients with schizophrenia who were switched from daily to once-monthly aripiprazole treatment. *Innov Clin Neurosci*. 2018 Apr 1;15(3-4):12-13.
- Naono-Nagatomo K, Naono H, Abe H, Takeda R, Funahashi H, Uchimura D, et al. Partial regimen replacement with aripiprazole reduces serum prolactin in patients with a long history of schizophrenia: A case series. *Asian J Psychiatr*. 2017 Feb;25:36-41.
- O'Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2008 Mar;22(2 Suppl):70-75.
- Piotrowski P, Gondek TM, Królicka-Deregowska A, Misiak B, Adamowski T, Kiejna A. Causes of mortality in schizophrenia: An updated review of European studies. *Psychiatr Danub* 2017 Jun;29(2):108-20.
- Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2010 Nov;123(2-3):225-33.
- Saha S, Chant D, McGrath J. A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. American Medical Association; 2007 Oct 1;64(10):1123.
- Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ* 2003 Sep 16;169(6):575-581.
- Shim JC, Shin JG, Kelly DL, Jung DU, Seo YS, Liu KH, et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007 Sep;164(9):1404-1410.
- Smith SM, O'Keane V, Murray R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 2002 Jul;181:49-55.
- Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015 Apr;72(4):334-41.
- Wieck A, Haddad PM. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences. Selective literature review. *Br J Psychiatry* 2003 Mar;182:199-204.
- Wilson DR, D'Souza L, Sarkar N, Newton M, Hammond C. New-onset diabetes and ketoacidosis with atypical antipsychotics. *Schizophr Res* 2003;59(1):1-6.
- Zhi P, Wang Y, Quan W, Su Y, Zhang H. Aripiprazole combination for reversal of paliperidone-induced increase in prolactin level. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Aug 27;14:2175-2179.