

**IMPLICACIONES SOBRE LA FUNCIONALIDAD, EL RENDIMIENTO
COGNITIVO, LA HIPERPROLACTINEMIA Y EL FUNCIONAMIENTO SEXUAL DEL
CAMBIO DE RISPERIDONA A PALIPERIDONA PALMITATO EN ESQUIZOFRENIA**

Meritxell Tost Bonet

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS
DOCTORAL

IMPLICACIONES SOBRE LA
FUNCIONALIDAD, EL RENDIMIENTO
COGNITIVO, LA HIPERPROLACTINEMIA
Y EL FUNCIONAMIENTO SEXUAL DEL
CAMBIO DE RISPERIDONA A
PALIPERIDONA PALMITATO EN
ESQUIZOFRENIA

Meritxell Tost Bonet

Directores:

Dr. Javier Labad Arias, Dr. Juan D. Barbero Valverde



**Implicaciones sobre la funcionalidad, el rendimiento cognitivo,
la hiperprolactinemia y el funcionamiento sexual del cambio de
risperidona a paliperidona palmitato en esquizofrenia**

Memoria de tesis doctoral presentada por Meritxell Tost Bonet para optar al título de
Doctora por la Universidad Autónoma de Barcelona

Dirigida por:

Dr. Javier Labad Arias. Departamento de Salud Mental, Consorci Sanitari del Maresme.
Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí.

Dr. Juan David Barbero Valverde. Departamento de Salud Mental, Corporación Sanitaria
y Universitaria Parc Taulí. Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí.

Programa de Doctorado en Psiquiatría,
Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal.
Universidad Autónoma de Barcelona.

Barcelona, 2025

Javier Labad Arias y Juan David Barbero Valverde como directores de la Tesis Doctoral elaborada por la licenciada Meritxell Tost Bonet con el título “Implicaciones sobre la funcionalidad, el rendimiento cognitivo, la hiperprolactinemia y el funcionamiento sexual del cambio de risperidona a paliperidona palmitato en esquizofrenia” inscrita en el Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal de la Universidad Autònoma de Barcelona, certifican que han supervisado todo el proceso de realización de la tesis.

Y hacen constar

Que el presente trabajo reúne los requisitos necesarios para ser defendido ante el Tribunal correspondiente a los efectos de optar al título de doctora.

Barcelona, julio de 2025



Javier Labad Arias



Juan D. Barbero Valverde

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento a todas las personas que me han acompañado en este camino y han contribuido a la realización de este trabajo.

En primer lugar, agradezco a mis directores de tesis la confianza que depositaron en mí y en este proyecto. Xavi, gracias por confiar en mí, permitiéndome formar parte del equipo de psicosis incipiente, por contagiarme tu entusiasmo por la investigación, por compartir tus conocimientos y por tu infinita paciencia durante estos años. Juanda, gracias por tu cariño, por tus sabios consejos y por ser mi referente desde el inicio de la residencia, tanto a nivel profesional como personal, acompañándome en cada etapa y apoyándome en todo momento.

A mis compañeros de trabajo del Hospital Parc Taulí, quienes han estado a mi lado en cada paso del camino. Gracias por generar un clima laboral inmejorable, por regalarme grandes momentos tanto dentro como fuera del trabajo y, sobre todo, por hacerme sentir como en casa.

Un gran agradecimiento a mis amigos por su compañía, risas, mensajes de ánimo y por todos los momentos de diversión y desconexión. Vuestra amistad ha sido un pilar fundamental en esta etapa de mi vida.

No habría llegado hasta aquí sin el apoyo incondicional de mi familia. Gracias de todo corazón a mis padres, Rosa M^a y Ricard, a mi hermano Marc y su esposa Cristina y a mi abuela Paquita, por vuestro amor, por creer en mí, por estar siempre a mi lado y no permitir que nunca me rinda. Un agradecimiento especial a mis tres sobrinos que me contagian día a día su alegría y me regalan momentos mágicos.

Y a mi pareja, David, gracias por ser mi mayor soporte y el mejor compañero de viaje imaginable.

FINANCIACIÓN

El estudio incluido en la tesis ha sido promovido por investigadores del Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí (I3PT; IP: Javier Labad) vinculados a Salud Mental de la Corporación Sanitaria y Universitaria Parc Taulí. Este estudio contó con el soporte financiero de Janssen-Cilag, S.A., aunque esta compañía farmacéutica no participó en el diseño del estudio, la recopilación y el análisis de datos, o la preparación de los manuscritos.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	5
FINANCIACIÓN.....	9
ÍNDICE	13
GLOSARIO DE ACRÓNIMOS, SIGLAS Y ABREVIATURAS	17
PRÓLOGO	21
RESUMEN	25
1. INTRODUCCIÓN	29
1.1. ESQUIZOFRENIA.....	31
1.1.1. Generalidades.....	31
1.1.2. Tratamiento de la esquizofrenia	32
1.1.3. Risperidona vs paliperidona	34
1.2. COGNICIÓN EN LOS TRASTORNOS PSICÓTICOS	38
1.2.1. Definición de cognición	38
1.2.2. Características clínicas	39
1.2.3. Curso evolutivo de la cognición	40
1.2.4. Evaluación psicométrica de la cognición	41
1.2.5. Factores asociados al deterioro cognitivo en la esquizofrenia	43
1.2.6. Implicaciones funcionales de las alteraciones cognitivas en los trastornos psicóticos	44
1.2.7. Efectos de los antipsicóticos sobre la cognición	45
1.2.8. Sistemas hormonales y cognición en los trastornos psicóticos	48
1.3. PROLACTINA Y TRASTORNOS PSICÓTICOS	54
1.3.1. Generalidades de la prolactina	54
1.3.2. Hiperprolactinemia y trastornos psicóticos	56
2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	63
2.1. Objetivos.....	65
2.2. Hipótesis de trabajo.....	66
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	67
3.1. Diseño metodológico.....	69
3.2. Población a estudio.....	69
3.3. Evaluación clínica.....	70
3.4. Proceso de cambio de risperidona a paliperidona palmitato	74

3.5. Medidas hormonales	74
3.6. Análisis estadístico	74
3.7. Aspectos éticos	75
4. RESULTADOS	77
4.1. Artículo original 1: Cambio de risperidona a palmitato de paliperidona en la esquizofrenia: cambios en el funcionamiento social y en el rendimiento cognitivo	82
4.2. Artículo original 2: Diferencias de género en los cambios en los niveles de prolactina y en la función sexual después del <i>switch</i> de risperidona a palmitato de paliperidona en la esquizofrenia	86
5. DISCUSIÓN.....	89
5.1. Impacto en la funcionalidad social y en el rendimiento cognitivo del cambio de risperidona a paliperidona palmitato	91
5.2. Influencia en los niveles de prolactina y en la función sexual del cambio de risperidona a paliperidona palmitato	94
6. LIMITACIONES Y FORTALEZAS	97
7. CONCLUSIONES	101
8. BIBLIOGRAFÍA.....	105
9. ARTÍCULOS.....	141
10. ANEXO	157

GLOSARIO DE ACRÓNIMOS, SIGLAS Y ABREVIATURAS

APG	Antipsicóticos de Primera Generación
ASEX	<i>Arizona Sexual Experiences Scale</i>
ASG	Antipsicóticos de Segunda Generación
BACS-SC	<i>Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: Symbol Coding</i>
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
BHE	Barrera Hematoencefálica
BVMT-R	<i>Brief Visuospatial Memory Test- Revised</i>
CDS	<i>Calgary Depression Scale</i>
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
CPT-IP	<i>Continuous Performance Test-Identical Pairs</i>
CSMA	Centro de Salud Mental de Adultos
Df	<i>Degrees of freedom</i>
DSM	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales
EMAR	Estado Mental de Alto Riesgo
EPA	Estudio Post-Autorización
EUA	Estados Unidos de América
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos (<i>Food and Drug Administration</i>)
GABA	γ -Ácido Aminobutírico
HPA	Hipotálamo Pituitario Adrenal
HPRL	Hiperprolactinemia
HVLT-R	<i>Hopkins Verbal Learning Test Revised</i>
IMC	Índice de Masa Corporal
ILP	Inyectable de Liberación Prolongada
LNS	<i>Letter-Number Span</i>
MATRICES	<i>Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia</i>

MCCB	<i>MATRICS Consensus Cognitive Battery</i>
MSCEIT-ME	<i>Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test: Managing Emotions</i>
NAB	<i>Neuropsychological Assessment Battery</i>
NIMH	<i>National Institute of Mental Health</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
PEP	Primer Episodio Psicótico
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
PIF	Factor Inhibitorio de la Prolactina
PP	Paliperidona Palmitato
PSP	<i>Personal and Social Performance Scale</i>
R-ILP	Risperidona Inyectable de Liberación Prolongada
SE	<i>Standard Error</i>
SNC	Sistema Nervioso Central
TA	Tensión Arterial
TB	Trastorno Bipolar
TCE	Traumatismo Craneoencefálico
TDM	Trastorno Depresivo Mayor
TMT	<i>Trail Making Test</i>
TRH	Hormona Liberadora de Tirotropina
UKU	<i>Udvalg für Kliniske Undersogelser</i>
WMS-III-SS	<i>Wechsler Memory Scale-3rd edition: Spatial Span</i>

PRÓLOGO

El trabajo de tesis, presentado como compendio de publicaciones indexadas y con un factor de impacto total de 7.8 (2023 Journal Impact Factor, *Journal Citation Reports*), consta de los siguientes artículos:

ARTÍCULO 1

Título: Switching from risperidone to paliperidone palmitate in schizophrenia: Changes in social functioning and cognitive performance.

Autores: Tost M, González-Rodríguez A, Aguayo R, Álvarez A, Montalvo I, Barbero JD, Gabernet R, Izquierdo E, Merodio I, Monreal JA, Palao D, Labad J.

Revista: Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry

Año: 2023

Volumen: 120

Páginas: 110619

DOI: 10.1016/j.pnpbp.2022.110619

Factor de impacto: 5.3

ARTÍCULO 2

Título: Sex differences in changes in prolactin levels and sexual function after switching from risperidone to paliperidone palmitate in schizophrenia.

Autores: Tost M, Barbero JD, Montalvo I, González-Rodríguez A, Aguayo R, Álvarez A, Gabernet R, Izquierdo E, Merodio I, Acebillo S, Palao D, Labad J.

Revista: The European Journal of Psychiatry

Año: 2024

Volumen: 38

Páginas: 100259

DOI: 10.1016/j.ejpsy.2024.100259

Factor de impacto: 2.5

Durante el proceso de realización de la tesis, se ha publicado un artículo de revisión sobre las hormonas tiroideas y la prolactina y su asociación con el rendimiento cognitivo en la esquizofrenia, el trastorno bipolar (TB) y el trastorno depresivo mayor (TDM). Esta revisión nos ha ayudado a profundizar en algunos aspectos relacionados con el tema de estudio de la tesis y a trabajar en la elaboración de la introducción. Dicha revisión se incluye como anexo.

REVISIÓN

Título: Targeting Hormones for Improving Cognition in Major Mood Disorders and Schizophrenia: Thyroid Hormones and Prolactin.

Autores: Tost M, Monreal JA, Armario A, Barbero JD, Cobo J, García-Rizo C, Bioque M, Usall J, Huerta-Ramos E, Soria V; PNECAT Group; Labad J.

Revista: Clinical Drug Investigation

Año: 2020

Volumen: 40

Páginas: 1-14

DOI: 10.1007/s40261-019-00854-w

Factor de impacto: 2.9

RESUMEN

Título: Implicaciones sobre la funcionalidad, el rendimiento cognitivo, la hiperprolactinemia y el funcionamiento sexual del cambio de risperidona a paliperidona palmitato en esquizofrenia

Introducción: La esquizofrenia es un trastorno mental grave y una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial. Las alteraciones cognitivas son un síntoma nuclear de la enfermedad y se asocian con un peor pronóstico funcional de los pacientes que la padecen. Risperidona y paliperidona son dos antipsicóticos atípicos ampliamente utilizados para el tratamiento de la esquizofrenia y ambos disponen de formulaciones ILP (risperidona inyectable de liberación prolongada [R-ILP] y paliperidona palmitato [PP]), que han demostrado mejores resultados en la prevención de recaídas y riesgo de rehospitalización. Aunque la paliperidona, o 9-hidroxi-risperidona, es el metabolito activo de la risperidona, presenta propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas diferentes. Estudios previos sugieren que la paliperidona podría mostrar un mejor perfil de funcionamiento social y capacidades cognitivas que la risperidona, así como un perfil de tolerabilidad más favorable.

Objetivos: Con este proyecto se estudia si en pacientes con esquizofrenia, el cambio de risperidona (oral o R-ILP) a PP en condiciones pragmáticas, comporta una mejora del funcionamiento social y del rendimiento cognitivo en esta población. Además, se evalúa el efecto del cambio de risperidona a PP sobre la función sexual y los niveles de prolactina.

Métodos: Se estudiaron treinta y ocho pacientes con diagnóstico de esquizofrenia según criterios del DSM-IV. Todos los pacientes fueron tratados con risperidona en monoterapia (oral o R-ILP) a dosis estables durante al menos 2 meses y sus psiquiatras indicaban el cambio a PP. Se completaron tres evaluaciones: 1) basal (antes del cambio), 2) 3 meses después del cambio y 3) 6 meses después del cambio. En cada visita se evaluó el funcionamiento social con la Escala de Funcionamiento Personal y Social (PSP), se realizó la evaluación cognitiva con la batería cognitiva de consenso MATRICS y se analizó el funcionamiento sexual con la *Arizona Sexual Experience Scale* (ASEX). Así mismo, en cada evaluación, se determinaron las concentraciones de prolactina y de hormonas

sexuales en plasma. Los análisis estadísticos se realizaron en una muestra final de 27 pacientes que completaron al menos una visita de seguimiento. Los análisis estadísticos se realizaron con R. Se utilizaron modelos lineales mixtos para explorar cambios longitudinales en el funcionamiento social, en los resultados cognitivos, así como en los niveles de prolactina y en la función sexual. La significación se estableció en $p < 0.05$.

Resultados: Los resultados reflejan una mejoría significativa de la funcionalidad a lo largo del tiempo después del cambio de risperidona a PP. Un análisis de sensibilidad encontró una interacción negativa significativa entre el tiempo y las dosis de mantenimiento de PP (mayor mejoría en aquellos pacientes que recibieron dosis más bajas en comparación con dosis más altas). En cuanto a los cambios longitudinales en el funcionamiento cognitivo, los pacientes mejoraron en 6 de 10 tareas cognitivas que involucraban velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, memoria visual, razonamiento y resolución de problemas, y atención y vigilancia. En las mujeres, las concentraciones de prolactina se redujeron después del cambio, con un efecto tiempo significativo. Las dosis de antipsicótico influyeron en los niveles de prolactina, de modo que las dosis más elevadas de antipsicóticos se asociaron con concentraciones más altas de prolactina. No se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones totales de la ASEX a los 6 meses después del cambio.

Conclusiones: Los resultados presentados sugieren que el cambio de risperidona a PP podría contribuir positivamente en el rendimiento cognitivo y en el funcionamiento social de los pacientes con esquizofrenia, especialmente en aquellos que reciben dosis más bajas de PP. Así mismo, el cambio de risperidona a PP podría reducir las concentraciones de prolactina en mujeres con esquizofrenia, por lo que la estrategia del cambio podría contemplarse como una opción terapéutica en mujeres con esquizofrenia e hiperprolactinemia.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ESQUIZOFRENIA

1.1.1. Generalidades

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico grave y persistente con un trasfondo genético y neurobiológico que influye en el desarrollo temprano del cerebro y se expresa como una combinación heterogénea de síntomas. Se caracteriza por una agrupación de síntomas positivos (como alucinaciones, delirios, desorganización del pensamiento y del comportamiento que implican una pérdida de contacto con la realidad), síntomas negativos (incluyen aplanamiento afectivo, disfunción motivacional, retraimiento social) y síntomas cognitivos que se expresan como un amplio conjunto de disfunciones cognitivas (Kahn et al., 2015). El primer episodio de esquizofrenia a menudo está precedido durante meses, e incluso años, por una fase prodrómica que se suele diagnosticar de forma retrospectiva y consiste principalmente en un deterioro del funcionamiento cognitivo y social.

La incidencia anual de esquizofrenia es de 0.2-0.4 por 1000 y es parecida entre sexos, con una prevalencia media a lo largo de la vida de alrededor del 1% (Jablensky, 1997). En uno de los estudios más detallados que se ha realizado sobre prevalencia se encontró una tasa de 0.87% (McGrath et al., 2008). La edad más frecuente de inicio de la enfermedad es el final de la adolescencia o el principio de la vida adulta (entre los 20 y los 30 años de edad). En las mujeres se ha observado una tendencia al debut más tardío que en los hombres y suelen tener un curso evolutivo más benigno, incluyendo menor número de hospitalizaciones y mejor funcionamiento social (Angermeyer et al., 1990). Se ha postulado que la aparición tardía de la enfermedad en las mujeres se debe al efecto de los estrógenos en la sensibilidad reducida de los receptores dopaminérgicos D2 sobre el sistema nervioso central (Häfner, 1999). El inicio precoz se ha asociado a una mayor carga genética, peor evolución y mayor deterioro.

Se plantea que la etiopatogenia de la esquizofrenia es heterogénea y es el resultado de una compleja interacción entre factores de susceptibilidad genéticos y elementos ambientales que influyen en el desarrollo temprano del cerebro y en la adaptación biológica a las experiencias vitales (Howes & Murray, 2014; Weinberger & Levitt, 2010). Se ha dedicado un gran esfuerzo a determinar los mecanismos de interacción entre

factores genéticos y ambientales sobre la salud mental, sin embargo, se considera que todavía se desconoce la mayor parte de dichos mecanismos, dada su elevada complejidad.

El diagnóstico de esquizofrenia se realiza basándose en criterios clínicos y en los dos sistemas principales de clasificación de enfermedades mentales, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la *American Psychiatric Association* en su quinta edición (DSM-5) y la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS en su onceava edición (CIE-11). En la esquizofrenia estos criterios tienen en cuenta los síntomas positivos, negativos y cognitivos característicos de la enfermedad junto con la duración de los síntomas, su efecto sobre el funcionamiento social y ocupacional y la contribución potencial de otras afecciones psiquiátricas, trastornos del estado de ánimo y problemas de abuso de sustancias.

La esquizofrenia es una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo (OMS, 2018), con un impacto a nivel socioeconómico muy elevado. Las personas con esquizofrenia frecuentemente experimentan discapacidades graves en múltiples áreas de la vida cotidiana, que incluyen un importante deterioro de las esferas personales, familiares, sociales, educativas, ocupacionales y de otras áreas importantes de la vida, provocando un gran impacto en la calidad de vida de los individuos y de las familias afectadas. Estos déficits suelen persistir después de lograr la remisión de los síntomas psicóticos, y los resultados funcionales dependen en gran medida de la presencia y la gravedad de los síntomas cognitivos y negativos al inicio de la enfermedad. Por este motivo, en las últimas décadas existen múltiples proyectos de investigación centrados en intervenciones psicológicas, sociales o farmacológicas para reducir el deterioro cognitivo y funcional en la esquizofrenia.

1.1.2. Tratamiento de la esquizofrenia

El tratamiento de la esquizofrenia se basa principalmente en el uso de fármacos antipsicóticos, que tienen como función predominante la reducción de síntomas positivos y la prevención de recaídas. Todos los antipsicóticos disponibles han demostrado una eficacia similar para tratar los síntomas positivos de la psicosis (Leucht et al., 2013), teniendo una eficacia limitada o escasa para los síntomas negativos y

cognitivos. El tratamiento psicofarmacológico se complementa con intervenciones psicoterapéuticas (psicoterapia, rehabilitación cognitiva, entrenamiento en habilidades sociales...) y de tipo social, para abordar los síntomas negativos, los déficits cognitivos y sociales.

Disponemos de antipsicóticos desde 1951, siendo los más antiguos los antipsicóticos “típicos” o de primera generación (APG), con excepción de la clozapina (antipsicótico atípico introducido en 1958). En la década de 1990 se desarrollan nuevos fármacos antipsicóticos, llamados “atípicos” o de segunda generación (ASG), con un perfil de efectos secundarios más favorable. El mecanismo de acción de los antipsicóticos se basa principalmente en el bloqueo del receptor dopaminérgico D2, con diferentes grados de afinidad. Los ASG también ejercen un antagonismo del receptor de serotonina 5-HT_{2A} y pueden boquear los receptores de dopamina D2 subcorticales más que los receptores de dopamina D2 estriales (mayor selectividad por áreas mesolímbicas que nigroestriadas). Los antipsicóticos atípicos globalmente tienen mejor perfil de tolerabilidad que los antipsicóticos típicos (Mauri et al., 2014), principalmente en cuanto a efectos adversos extrapiramidales (parkinsonismo, acatisia y discinesia tardía). Otro de los principales riesgos de los antipsicóticos típicos es la hiperprolactinemia (HPRL), relacionada con el bloqueo de los receptores D2 de la vía tuberoinfundibular (dado que la dopamina inhibe la secreción de prolactina en la hipófisis) (Cookson et al., 2012; Maguire, 2002). Actualmente, los antipsicóticos atípicos están considerados como fármacos de primera línea para el tratamiento de la esquizofrenia en las guías clínicas más importantes. La Asociación Mundial de Psiquiatría, en 2008 revisa los distintos estudios que comparan la efectividad de los antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia y considera que los ASG son fármacos tan efectivos como los APG en el tratamiento de los síntomas positivos, pero señalan una aparente superioridad de los ASG sobre los síntomas negativos, cognitivos y depresivos. Solamente la clozapina ha demostrado ser más efectiva en los síntomas positivos resistentes a otros antipsicóticos y en la disminución de las tasas de suicidio (Meltzer et al., 2003; Wahlbeck et al., 1999).

A pesar de que el tratamiento con antipsicóticos ha demostrado su eficacia, la esquizofrenia se asocia con altas tasas de incumplimiento y de discontinuación de la medicación, aumentando el riesgo de recaída (Leucht et al., 2012). Aunque la proporción

de enfermos con esquizofrenia que no toman correctamente el tratamiento varía entre estudios, revisiones sistemáticas sugieren que esta falta de adherencia está presente en un 41% de casos (Lacro et al., 2002). Se sabe que las recaídas conllevan un coste personal para el paciente con un impacto negativo en muchas funciones biológicas, funcionalidad y calidad de vida, así como un coste sanitario por el consumo de recursos necesarios para el tratamiento de las recaídas (Andreasen et al., 2013, Haddad et al., 2014). Mantener el tratamiento antipsicótico a largo plazo es fundamental para prevenir las descompensaciones y las consecuencias de estas. Existen múltiples factores relacionados con la mala adherencia a los antipsicóticos como la falta de conciencia de enfermedad y los efectos secundarios a la medicación (Baloush-Kleinman et al., 2011).

Antipsicóticos inyectables de liberación prolongada (ILP)

Con el objetivo de facilitar la adherencia al tratamiento se desarrollaron las formulaciones de antipsicóticos inyectables de liberación prolongada (ILP), que han demostrado su utilidad en la prevención de recaídas y en la reducción del riesgo de hospitalización (Kirson et al., 2013). Se trata de la inyección intramuscular de los mismos antipsicóticos orales, pero con una formulación que retarda su absorción a lo largo de varias semanas. De este modo se reduce la administración del fármaco a una única vez cada 2-4 semanas, 2 meses, 3 meses o 6 meses (en función del antipsicótico), favoreciendo así el cumplimiento del tratamiento. Aunque desde hace décadas existen los antipsicóticos típicos con formulaciones ILP, el desarrollo de los antipsicóticos atípicos ILP ha constituido una ventaja en el tratamiento de la esquizofrenia por su mejor perfil de tolerabilidad especialmente a expensas de menores efectos extrapiramidales (Leucht et al., 2013).

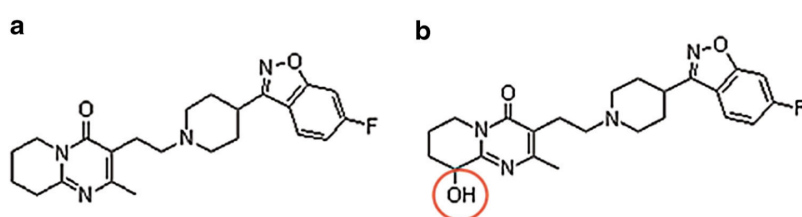
1.1.3. Risperidona vs paliperidona

Risperidona y paliperidona son antipsicóticos atípicos ampliamente utilizados para el tratamiento de la esquizofrenia, y ambos disponen tanto de formulación oral como ILP para su administración.

Propiedades farmacológicas

La paliperidona o 9-hidroxi-risperidona, es el metabolito activo de la risperidona. A pesar de que paliperidona y risperidona son dos moléculas relacionadas, la presencia de un grupo hidroxil (-OH) en la posición 9 de la risperidona (figura 1) le confiere a la paliperidona unas propiedades químicas y bioquímicas diferentes.

Figura 1. Fórmula molecular de risperidona (a) y paliperidona (b). Corena-McLeod, 2015.

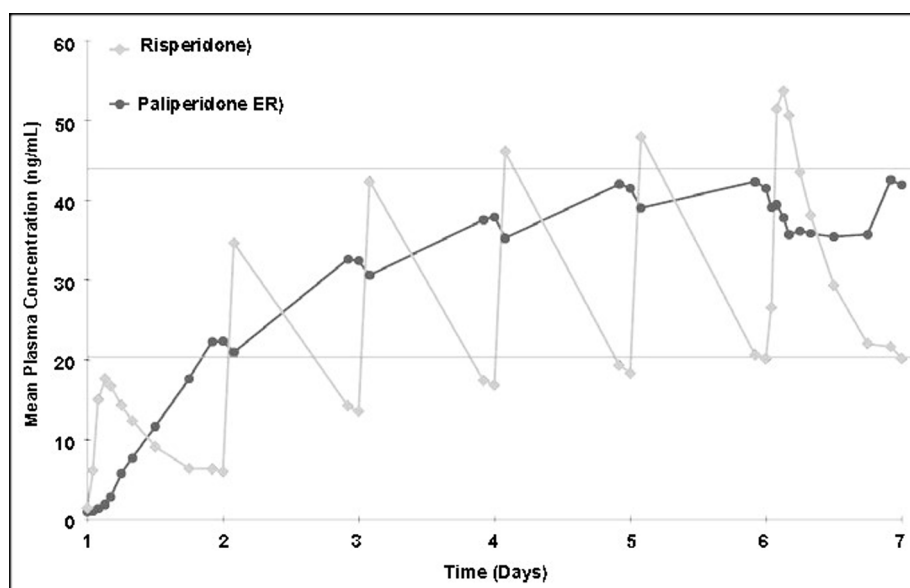


Aunque el perfil farmacológico de la paliperidona es muy similar al de la risperidona, ambos difieren en varias características farmacodinámicas y farmacocinéticas (Pani & Marchese, 2009). A nivel farmacodinámico, la paliperidona se diferencia de la risperidona en varias propiedades (Gahr et al., 2011). En primer lugar, la tasa de disociación del receptor D2 es mucho menor para la paliperidona (1 minuto) que para la risperidona (27 minutos) (Seeman, 2005). La rápida disociación de los receptores D2 podría explicar un mejor perfil de tolerabilidad con la presencia de menos efectos extrapiramidales (Suzuki et al., 2014). En segundo lugar, parece que la paliperidona induce niveles menores de ocupación del receptor H1 a nivel cerebral en estudios realizados en animales, en comparación con dosis similares de risperidona (Schotte et al., 1996). Este hecho podría contribuir a minimizar los efectos sedantes y el deterioro cognitivo, así como a un menor aumento de peso. Finalmente, la paliperidona no tiene afinidad por los receptores muscarínicos colinérgicos, lo que predice un bajo riesgo de efectos secundarios anticolinérgicos, incluida la disfunción cognitiva (Gahr et al., 2011; Lee et al., 2007).

En relación a la farmacocinética, la paliperidona (aprobada en forma de comprimidos de liberación prolongada, paliperidona ER) es el primer antipsicótico oral que utiliza el sistema osmótico, conocido como OROS, que ofrece la posibilidad de controlar la

velocidad con la que se libera durante 24 horas y le confiere un perfil plasmático con menos oscilaciones que la risperidona, como se ve representado en la figura 2 (Pani & Marchese, 2009). Esta formulación permite la administración de una sola dosis diaria y no requiere titulación de la dosis inicial. La fluctuación mínima en los niveles plasmáticos del fármaco puede minimizar los efectos adversos relacionados con los niveles séricos elevados del metabolito activo primario, incluido el deterioro cognitivo. Además, a diferencia de la risperidona, la paliperidona se metaboliza mínimamente por la vía del citocromo P450 2D6, de modo que es menos susceptible a los efectos de los polimorfismos genéticos del citocromo y a las interacciones farmacológicas resultantes de la inhibición competitiva (Fang et al., 1999; Yasui-Furukori et al., 2001). Otra diferencia de la paliperidona sobre la risperidona es su mínimo metabolismo hepático (excreción predominantemente a nivel renal), reduciendo el riesgo de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes. Este hecho es destacable, teniendo en cuenta que los pacientes con un trastorno psicótico padecen frecuentemente patologías comórbidas que requieren de polifarmacia. Las diferencias en su formulación y en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, podrían estar asociadas con una mayor eficacia y una mejor tolerabilidad de la paliperidona en comparación con la risperidona.

Figura 2. Perfil farmacocinético de paliperidona ER y risperidona: concentración plasmática media en función del tiempo. Modificada a partir de Pani et al. (2007) i Kapur et al. (2000).



Formulaciones inyectables de liberación prolongada (ILP)

En los últimos años, los antipsicóticos ILP de segunda generación han demostrado ser fármacos eficaces para el tratamiento de la esquizofrenia, con mejores resultados en términos de riesgo de rehospitalización (Taipale et al., 2018; Tiihonen et al., 2017), menores efectos secundarios, efectos extrapiramidales (Taylor, 2009) y reducción de la mortalidad (Taipale et al., 2018) en comparación con los ILP de primera generación.

Risperidona-ILP (R-ILP) fue el primer fármaco antipsicótico atípico con una formulación ILP, aprobándose años más tarde la paliperidona con esta formulación (palmitato de paliperidona, PP). R-ILP se administra quincenalmente mediante una inyección intramuscular, mientras que la administración de PP es mensual. Actualmente también disponemos de las formulaciones ILP de PP trimestral y semestral, y más recientemente se ha comercializado la R-ILP de administración mensual. Tanto PP como R-ILP proporcionan una administración constante de medicación que ofrece bajas fluctuaciones de pico a valle y un efecto clínico significativo (Chue & Emsley, 2007; Owen, 2007).

Impacto en la funcionalidad de R-ILP y PP

R-ILP ha mostrado mejoras en la funcionalidad y en la calidad de vida con respecto a antipsicóticos ILP de primera generación (Lloyd et al., 2010). Sin embargo, la administración mensual en lugar de quincenal de PP presenta una importante ventaja respecto a R-ILP, relacionándose este aspecto con una mayor satisfacción de los pacientes (Schreiner et al., 2015). Estudios que exploran el cambio de R-ILP u otros antipsicóticos ILP a PP sugieren una mejora en la satisfacción personal, la calidad de vida y el funcionamiento (Schreiner et al., 2015). Un estudio piloto, abierto, aleatorizado y controlado de 6 meses de duración (Koshikawa et al., 2016) que incluyó a 30 pacientes con esquizofrenia que habían sido tratados con R-ILP encontró mayores mejoras en el funcionamiento social en aquellos pacientes que fueron asignados al azar a PP en comparación con la continuación de R-ILP.

No obstante, son pocos los estudios que hayan analizado los motivos de la mejoría en la funcionalidad, y esta información es particularmente escasa en población española. En un estudio realizado por investigadores de nuestro grupo, que evaluó el cambio de R-ILP

a PP (Montalvo et al., 2013) en una serie de 11 pacientes con un trastorno psicótico, se evidenció que existía una mejoría a nivel de diferentes parámetros clínicos incluyendo funcionalidad, sintomatología psicótica y niveles de prolactina. En dicho estudio parecía destacable la mejoría en funcionalidad tras el cambio de R-ILP a PP. Aunque este cambio podría explicarse por la mejoría en la severidad de la sintomatología psicótica, los investigadores tuvieron la impresión clínica de que los pacientes estaban mucho menos embotados y referían mejoría subjetiva en habilidades cognitivas. No obstante, no se realizó ninguna evaluación cognitiva, por lo que consideraron este hecho meramente especulativo.

Los resultados de los estudios parece que postulan que el cambio de R-ILP a PP podría tener efectos beneficiosos sobre el funcionamiento social de los pacientes que padecen un trastorno psicótico.

1.2. COGNICIÓN EN LOS TRASTORNOS PSICÓTICOS

1.2.1. Definición de cognición

Los trastornos psicóticos se caracterizan por graves alteraciones de la percepción, la conducta, las emociones y de forma muy frecuente por déficits cognitivos. Las primeras descripciones de la esquizofrenia como demencia precoz hechas por Kraepelin en 1893, ya enfatizaban el deterioro cognitivo en individuos en estados crónicos de la enfermedad.

La función cognitiva es un proceso mental que involucra varias habilidades intelectuales como la percepción, el razonamiento y la memoria, mientras que el deterioro cognitivo es el mal funcionamiento de la cognición o de las habilidades intelectuales (Shahrokh et al., 2011) y afecta a la gran mayoría de personas con un trastorno psicótico.

La cognición se podría definir como un conjunto de actividades mentales conscientes e inconscientes e interrelacionadas entre sí, que incluyen la atención, el aprendizaje, la memoria, la resolución de problemas, la planificación, el razonamiento y la comprensión, el conocimiento y la representación mental, la creatividad, la intuición, la introspección,

así como la capacidad de trasladarse mentalmente en el tiempo, la conciencia de uno mismo y la metacognición (razonamiento y conocimiento sobre la cognición misma) (Millan et al., 2012).

1.2.2. Características clínicas

Como se mencionaba anteriormente, las alteraciones cognitivas comprenden dificultades atencionales, de memoria, de funciones ejecutivas, de velocidad de procesamiento (Heinrichs & Zakzanis, 1998), así como dificultades en la cognición social (Schmidt et al., 2011) (entendiendo esta última como aquellas habilidades cognitivas y emocionales de procesamiento de la información socialmente relevante en la que se debe integrar señales verbales y no verbales para inferir los estados emocionales de los demás). Estos déficits cognitivos son fuertes predictores del pronóstico funcional de los pacientes con trastorno psicótico (Green et al., 2004; Lepage et al., 2014) e influyen en la evolución de la enfermedad. La relación entre el grado de deterioro cognitivo y el deterioro de las habilidades funcionales (sociales, ocupacionales y las relacionadas con la autonomía personal) es más estrecha que la que se podría establecer en base a otros síntomas, como los positivos o los negativos (Velligan et al., 1997).

Las alteraciones cognitivas presentes en la esquizofrenia afectan fundamentalmente a los siguientes dominios cognitivos: velocidad de procesamiento, atención/vigilancia, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria verbal, razonamiento y resolución de problemas y cognición social (Green et al., 2004; Nuechterlein et al., 2004). La gravedad de los déficits cognitivos en pacientes con esquizofrenia sigue un perfil heterogéneo y se ha descrito que dichos déficits son de magnitud moderada a grave (dependiendo del dominio cognitivo considerado), presentando puntuaciones entre 1.0 a 2.0 desviaciones estándar por debajo del rendimiento cognitivo de la población sana (Bilder et al., 2000; Gold et al., 1999; Green et al., 2004; Heinrichs & Zakzanis, 1998). Existe un déficit cognitivo global, con deterioro evidente en casi todas las áreas de la cognición, aunque en los dominios de velocidad de procesamiento y de memoria de trabajo se observa un deterioro relativamente mayor (Schaefer et al., 2013), y en los dominios de razonamiento y resolución de problemas se ha descrito un déficit relativamente menor (Heinrichs & Zakzanis, 1998; Schaefer et al., 2013). Aproximadamente un 80% de los

pacientes afectados de un trastorno psicótico primario presentan un deterioro cognitivo clínicamente significativo (es decir, al menos una desviación estándar por debajo de la media poblacional). Sin embargo, incluso en ausencia de deterioro cognitivo clínicamente significativo, se ha evidenciado que su rendimiento es inferior al que se esperaría si no hubieran desarrollado un trastorno psicótico (Keefe et al., 2005; Wilk et al., 2005).

Debido a la importancia de las alteraciones cognitivas en relación a la elevada discapacidad que produce y el alto impacto que supone a nivel socioeconómico, poder mejorarlas se ha convertido en un objetivo importante de intervención. Sin embargo, aunque el deterioro cognitivo es un síntoma nuclear de la esquizofrenia que se manifiesta en fases iniciales de la enfermedad y que está fuertemente asociado a un declive funcional en el paciente, los tratamientos disponibles en la actualidad, tanto a nivel farmacológico como psicológico, han demostrado escasos resultados sobre las alteraciones cognitivas en periodos de remisión de la psicopatología, por lo que no disponemos de un tratamiento establecido (Green, 2006).

1.2.3. Curso evolutivo de la cognición

Las alteraciones cognitivas son un síntoma nuclear de la esquizofrenia y de otros trastornos psicóticos (Green & Nuechterlein, 1999; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Kaneda et al., 2007; Keefe et al., 2005; Keefe & Fenton, 2007) puesto que no se pueden explicar únicamente por otros factores como el tratamiento farmacológico, la presencia de síntomas positivos o la cronicidad de la enfermedad, y la gran mayoría de pacientes muestran un empeoramiento cognitivo en comparación con su estado premórbido (Keefe et al., 2005). Múltiples estudios demuestran que los déficits cognitivos ya están presentes en personas con elevado riesgo de desarrollar una psicosis (Fusar-Poli et al., 2012), (detectándose déficits cognitivos más graves en el subgrupo de población que posteriormente desarrollará el trastorno), en etapas iniciales de la enfermedad (Mesholam-Gately et al., 2009; Sponheim et al., 2010) y en primeros episodios que aún no han recibido tratamiento. Incluso existe evidencia de déficits cognitivos premórbitos en niños y en adolescentes que posteriormente desarrollarán esquizofrenia, tanto en capacidades cognitivas generales (p. ej., coeficiente intelectual) (Woodberry et al., 2008)

como específicas (p. ej., velocidad de procesamiento) (Mesholam-Gately et al., 2009). Las alteraciones cognitivas también han sido descritas, en menor medida, en familiares de primer grado de los individuos afectados de un trastorno psicótico (Snitz et al., 2006). Por todo ello los déficits cognitivos premórbidos respaldan el modelo del neurodesarrollo de la esquizofrenia, que postula que los primeros signos del trastorno son anomalías leves en el desarrollo cognitivo (Mollon & Reichenberg, 2018; Murray & Lewis, 1987).

Los déficits cognitivos parecen tener su pico en los primeros años en torno al debut del trastorno, y los estudios longitudinales indican que posteriormente mantienen un curso relativamente estable (Bora & Murray, 2014; Zipursky et al., 2013), aunque un subconjunto pequeño de individuos experimenta un deterioro progresivo del funcionamiento cognitivo (Thompson et al., 2013). Existe cierta evidencia de una disminución más rápida de la función cognitiva a partir de los 65 años en individuos institucionalizados con esquizofrenia en comparación con los controles (Friedman et al., 2001), que en parte podría ser secundaria a la mala salud física de los pacientes con esquizofrenia (mayor prevalencia de hipertensión, diabetes y síndrome metabólico), y que se asocian con un peor funcionamiento cognitivo en personas con esquizofrenia.

En resumen, el primer episodio de esquizofrenia se caracteriza por la presencia de déficits cognitivos, con un patrón de deterioro similar al observado en la esquizofrenia crónica, tanto de déficits generales como de dominios específicos (memoria verbal, atención y velocidad de procesamiento). Estos déficits se observan incluso en ausencia de medicación y antes de la cronificación de la enfermedad, de manera que no son consecuencia de los antipsicóticos ni de la degeneración secundaria al avance de la enfermedad. Por todo ello, los datos sugieren que los déficits cognitivos son una característica central de la esquizofrenia.

1.2.4. Evaluación psicométrica de la cognición

Teniendo en cuenta que la detección e intervención temprana de las alteraciones cognitivas podría reducir las repercusiones sobre el funcionamiento psicosocial del paciente con un trastorno psicótico, se recomienda el uso de exploraciones neuropsicológicas exhaustivas para una delimitación de las áreas afectadas y del grado

de deterioro en cada paciente. Así pues, la principal utilidad de realizar una adecuada evaluación cognitiva es identificar los dominios cognitivos más afectados para planificar una intervención terapéutica personalizada efectiva, con el objetivo de mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con un trastorno psicótico.

Diversos instrumentos se han utilizado para evaluar el rendimiento neurocognitivo en personas con trastornos psicóticos, existiendo una considerable variabilidad en cuanto a los contenidos, la duración y las modalidades de aplicación. En 2004, el *National Institute of Mental Health* (NIMH) de EUA promovió el proyecto *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS), a partir del cual un panel de expertos elaboró una batería cognitiva de consenso, la *MATRICS Consensus Cognitive Battery* (MCCB), tras una revisión de la literatura y un proceso de consenso. Esta batería ha sido reconocida por la FDA como el estándar de referencia (*gold standard*) para la evaluación del funcionamiento cognitivo en ensayos clínicos en esquizofrenia (Buchanan et al., 2011), y ha supuesto un importante avance en la homogeneización de medidas cognitivas, por lo que su uso se ha extendido más allá de los ensayos clínicos. En el año 2021 se realizó el proceso de estandarización de la MCCB en población española (Rodríguez-Jiménez et al., 2012). La batería está compuesta por 10 pruebas que abarcan 7 dominios cognitivos considerados esenciales para investigar tratamientos con potencial procognitivo en esquizofrenia: velocidad de procesamiento, atención y vigilancia, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria verbal, aprendizaje y memoria visual, razonamiento y resolución de problemas, y cognición social (Nuechterlein et al., 2004). Tanto el NIMH como la FDA elaboraron además una guía con recomendaciones metodológicas para el diseño de ensayos clínicos centrados en la eficacia de nuevas intervenciones para el deterioro cognitivo en la esquizofrenia (Buchanan et al., 2005).

En la tabla 1 correspondiente al estudio de Yohannes Gebreegziabhere y colaboradores (2022) se describen brevemente los dominios cognitivos más frecuentemente afectados en personas con esquizofrenia.

Tabla 1. Breve descripción de los dominios cognitivos más afectados y comúnmente reportados en personas con esquizofrenia.

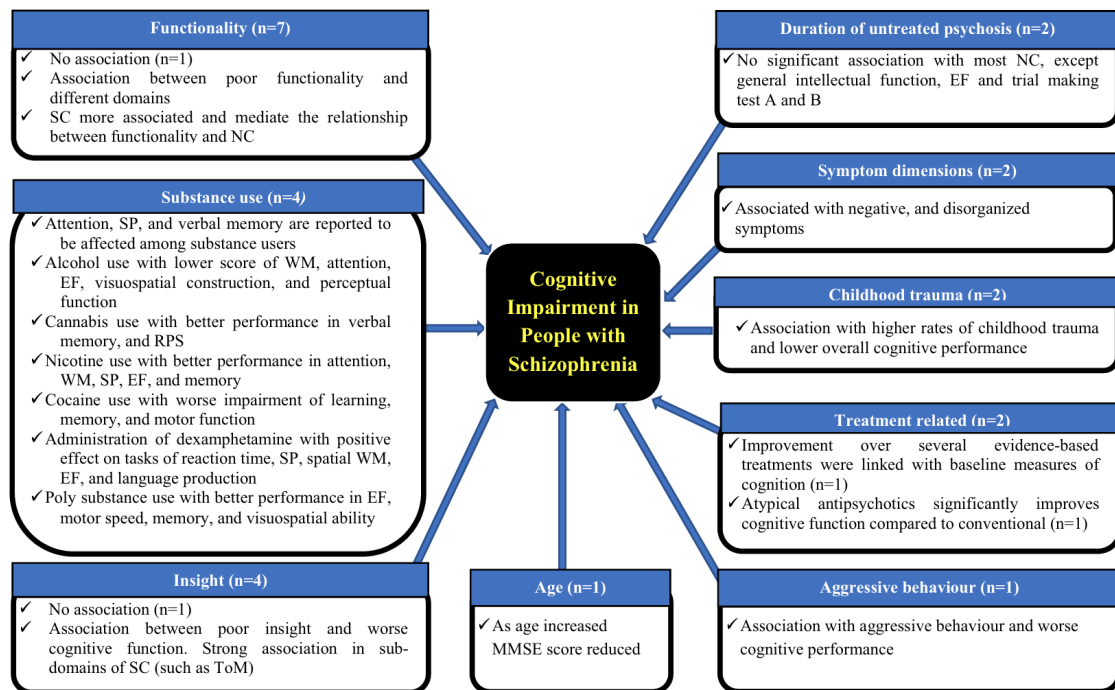
Domain	Definition	Citation
Speed of processing	The speed in which information is processed and encoded to give meaning about the outside world	(Bowie and Harvey, 2005 [76]; Braff, 1993 [77])
Attention/concentration	Attention is the ability to detect and focus on relevant stimuli, and ignore irrelevant stimuli. Concentration is the ability to sustain attention	
Working memory	The ability to store and manipulate information for short period of time	
Verbal learning and memory	The ability to learn and remember from verbal stimuli	
Visual learning and memory	The ability to learn and remember from visual stimuli	
Reasoning and problem solving	The ability to solve problem, think abstractly, and coordinate other cognitive domains	(Kayman and Goldstein, 2012 [78])
Social cognition	The ability to perceive and make sense of the surrounding, which includes four interrelated sub-domains: (1) Theory of mind; the ability to make inference about other beliefs, dispositions, and intentions (2) Emotion (perception and) processing; is the ability of a person related to identification, facilitation, and managing emotion (3) Social perception and social knowledge; Social perception is the ability to use cues to identify social context, roles, and rules. Whereas, Social knowledge is the ability to identify context and rules to apply in an identified specific social context (4) Attributional bias; it is the kind of inference that a person makes about the causes of a positive and negative event in their life	

1.2.5. Factores asociados al deterioro cognitivo en la esquizofrenia

Una revisión realizada en los últimos años (Gebreegziabhere et al., 2022) que incluye revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre el deterioro cognitivo en personas con esquizofrenia, muestra una asociación significativa entre el deterioro cognitivo y una serie de factores, incluidos la funcionalidad, las dimensiones sintomáticas (concretamente con los síntomas negativos y los desorganizados) y la historia de trauma infantil, encontrándose en cambio una mínima eficacia de los antipsicóticos en la mejora de la capacidad cognitiva (figura 3).

Algunos estudios han señalado posibles diferencias cognitivas según el sexo, encontrando menor afectación en las mujeres que en los hombres (Hoff et al., 1998). Sin embargo, otros estudios concluyen lo contrario, y varios no encuentran diferencias, por lo que actualmente sigue sin existir consenso al respecto (Ochoa et al., 2012). La edad de inicio de la enfermedad sí que parece estar relacionada con el grado de deterioro; las personas con un debut de la esquizofrenia más precoz presentan un peor funcionamiento cognitivo a nivel social que aquellos con una edad de inicio más tardía. En cambio, la duración de la psicosis no tratada no se ha relacionado con el rendimiento cognitivo (Rund et al., 2016).

Figura 3. Factores asociados con el deterioro cognitivo en personas con esquizofrenia de las 25 revisiones incluidas.



Abbreviations: CIPWS cognitive impairment in people with schizophrenia, EF executive function, MMSE mini mental state examination, NC neuro cognition, RPS reasoning and problem solving, SC social cognition, SP speed of processing, ToM theory of mind, WM working memory.

1.2.6. Implicaciones funcionales de las alteraciones cognitivas en los trastornos psicóticos

Los trastornos psicóticos son una causa importante de discapacidad funcional, de modo que comprender los factores relacionados con estas dificultades, puede permitir desarrollar intervenciones específicas que ayuden a mejorar la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes. En este sentido, es de gran interés comprender el papel que tienen los déficits cognitivos en el deterioro funcional de los pacientes con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. Contrariamente a lo que podríamos pensar, la literatura sugiere que los síntomas psicóticos positivos se asocian mínimamente con el funcionamiento laboral y social (Tabares-Seisdedos et al., 2008), en cambio los estudios demuestran que los déficits cognitivos desempeñan un papel crítico en la capacidad funcional.

En personas con alto riesgo de desarrollar psicosis (EMAR) ya se puede observar la relación entre la funcionalidad y el rendimiento cognitivo, encontrándose asociación entre alteraciones en memoria verbal y un bajo funcionamiento social (Niendam et al., 2006) y determinando que algunos dominios cognitivos a nivel basal (velocidad de procesamiento, atención, memoria y fluidez verbal) predicen la funcionalidad varios años después (Carrión et al., 2013; Lin et al., 2011). Los pacientes afectados de un primer episodio psicótico (PEP) con un “buen” ajuste premórbido muestran un mejor funcionamiento cognitivo global (Rabinowitz et al., 2002). En esquizofrenia crónica, los déficits cognitivos se asocian con un funcionamiento actual deficiente (Bowie & Harvey, 2006), pero también predicen los resultados funcionales hasta más de 10 años después en una amplia variedad de áreas de la vida diaria, incluyendo el rendimiento laboral, el funcionamiento social y el mantenimiento de una vida independiente a lo largo de la enfermedad (Green et al., 2004). Los dominios cognitivos más importantes para el resultado funcional parecen ser las funciones ejecutivas, el aprendizaje/memoria verbal y la atención. Además, la cognición social parece relacionarse estrechamente con el funcionamiento en la comunidad (Green & Harvey, 2014).

El deterioro cognitivo también se ha relacionado con una menor adherencia al tratamiento, una mayor probabilidad de ingreso hospitalario y una estancia hospitalaria más prolongada (Kadakia et al., 2022; Kitchen et al., 2012; Sevy & Davidson, 1995). Además de los costes sanitarios que esto implica, la esquizofrenia se asocia a costes sociales aún mayores, ya que una proporción elevada de los pacientes están desempleados y el deterioro cognitivo es un factor importante en la pérdida de productividad (Kitchen et al., 2012; Marwaha & Johnson, 2004).

La asociación entre la capacidad cognitiva temprana (incluso antes del primer episodio) y la funcionalidad, resalta la importancia de intervenir precozmente en el deterioro cognitivo, para ayudar a las personas con un trastorno psicótico a mantener un mayor nivel de funcionalidad a lo largo de su vida.

1.2.7. Efectos de los antipsicóticos sobre la cognición

La asociación entre los antipsicóticos y la cognición es un tema de interés debido tanto a su influencia en el sistema dopaminérgico (fundamental para el funcionamiento

cognitivo) como a la esperanza de que los fármacos puedan mejorar el rendimiento cognitivo en los trastornos psicóticos. Sin embargo, disponemos de un número limitado de estudios que evalúen el efecto de los antipsicóticos en el funcionamiento cognitivo en pacientes con un trastorno psicótico. Mientras el tratamiento antipsicótico ha demostrado efectividad en la reducción de los síntomas positivos, su impacto sobre los síntomas cognitivos sigue siendo un tema controvertido (Husa et al., 2014).

Varios estudios han demostrado un efecto leve-moderado del tratamiento antipsicótico sobre el funcionamiento cognitivo de pacientes con esquizofrenia (Mishara & Goldberg, 2004) y con psicosis incipiente (Davidson et al., 2009; Guo et al., 2011). En varios estudios (Carpenter & Gold, 2002; Désaméricq et al., 2014; Harvey et al., 2005; Hill et al., 2010; Keefe et al., 2004; Keefe et al., 2007; McGurk et al., 2005) y metaanálisis (Harvey & Keefe, 2001; Keefe et al., 1999; Woodward et al., 2005; Woodward et al., 2007) se ha reportado que los antipsicóticos atípicos tendrían un mejor perfil neurocognitivo que los antipsicóticos típicos, así como un diferente perfil cognitivo entre los distintos antipsicóticos atípicos. Sin embargo, no se ha aclarado el motivo de las diferencias sobre el funcionamiento cognitivo entre los atípicos. Se ha hipotetizado como principales factores el distinto perfil receptorial (niveles muy altos de ocupación del receptor D2), y de efectos anticolinérgicos (Davidson et al., 2009; Keefe et al., 2007). También existen otros factores relevantes que podrían afectar negativamente en el funcionamiento cognitivo en la psicosis, como el uso concomitante de otras medicaciones (antiparkinsonianos [Ogino et al., 2011] o benzodiacepinas [Kitajima et al., 2012]), dosis elevadas de antipsicóticos (Sakurai et al., 2013; Takeuchi et al., 2013; Uchida et al., 2009; Woodward et al., 2007) y la polifarmacia antipsicótica (Hori et al., 2013).

Por lo tanto, escoger un antipsicótico atípico que presente un mejor perfil de tolerabilidad en relación a las habilidades cognitivas constituye un reto importante para el clínico, especialmente por la relación existente entre funcionalidad y cognición.

Perfil cognitivo de risperidona vs paliperidona

Existen pocos estudios que hayan evaluado los diferentes perfiles cognitivos de risperidona y paliperidona, aunque algunos sugieren que la paliperidona podría tener un mejor perfil que la risperidona. Kim y colaboradores (2012) realizaron un estudio

aleatorizado de 12 semanas de duración comparando el tratamiento con risperidona y paliperidona, mostrando una mejora en la memoria verbal en el grupo de paliperidona. En un ensayo clínico realizado en pacientes con esquizofrenia en tratamiento con R-ILP (Takekita et al., 2016), aleatorizaron a los pacientes para continuar con R-ILP o cambiar a PP y se informaron mejoras en la atención y en la velocidad de procesamiento en el grupo de PP. En otro estudio realizado en una muestra de pacientes de edad avanzada con esquizofrenia se evaluó el cambio de risperidona oral a paliperidona oral observándose una mejora en la memoria de trabajo (Suzuki et al., 2014). En un estudio transversal más reciente que exploraba la relación entre los fármacos antipsicóticos en monoterapia y el rendimiento cognitivo en adultos con esquizofrenia, los sujetos que recibieron paliperidona mostraron un mejor rendimiento en tareas cognitivas relacionadas con la percepción visual, la atención, la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento que entre los que recibieron haloperidol o risperidona (Noh et al., 2020).

También se han llevado a cabo estudios '*in vitro*' que han comparado el efecto neurotóxico de tres antipsicóticos (haloperidol, risperidona y paliperidona) utilizando células de neuroblastoma (Gassó et al., 2012). Este estudio observó una menor neurotoxicidad de la paliperidona en comparación con el haloperidol (el más neurotóxico) y la risperidona (mostró una neurotoxicidad intermedia entre el haloperidol y la paliperidona). Este estudio sugirió que la paliperidona podría tener un mejor perfil cognitivo que la risperidona o el haloperidol. Los estudios realizados hasta la fecha sugieren que la paliperidona, desde el punto de vista de la neurotoxicología y la neuroprotección, se comporta de manera diferente a los antipsicóticos típicos y a otros atípicos, diferenciándose también de la risperidona.

Como las alteraciones cognitivas se asocian con un peor funcionamiento social en pacientes con esquizofrenia (Fett et al., 2011), poder mejorar estas alteraciones se ha convertido en un objetivo crucial para mejorar la calidad de vida de los pacientes que padecen un trastorno psicótico.

1.2.8. Sistemas hormonales y cognición en los trastornos psicóticos

Existe evidencia de que varios sistemas hormonales pueden influir sobre el rendimiento cognitivo en personas sanas y en pacientes con un trastorno psicótico. La mayoría de estudios sobre el efecto de las hormonas sobre la cognición en pacientes con psicosis se ha centrado en el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) y en los niveles de cortisol (elemento más relevante en la acción del eje HPA) (Labad, 2019), sin embargo, existen otros factores hormonales con una influencia relevante sobre la cognición como son la prolactina, las hormonas sexuales, las hormonas tiroideas (Barbero et al., 2015) o la oxitocina (Quintana et al., 2017). Dado que no disponemos de tratamientos farmacológicos procognitivos, las hormonas o fármacos dirigidos al sistema endocrino podrían convertirse en potenciales opciones terapéuticas destinadas a mejorar la cognición. En este trabajo nos hemos centrado en el papel de las hormonas sexuales y la prolactina sobre el rendimiento cognitivo.

Hormonas sexuales

Diversos estudios han identificado un efecto significativo de las hormonas sexuales sobre el funcionamiento cerebral, lo cual resulta en diferencias morfológicas en el sistema nervioso central (SNC) (Ruigrok et al., 2014). Además, estas hormonas influyen en el rendimiento cognitivo según el sexo, observándose que las mujeres obtienen mejores resultados en tareas de fluencia verbal y memoria, mientras que los hombres destacan en tareas visuoespaciales (Hamson et al., 2016). Esta influencia se debe al efecto organizativo de los estrógenos y los andrógenos en el SNC, modulando la actividad en el hipocampo y la corteza prefrontal, lo que afecta a tareas de aprendizaje y memoria. En la esquizofrenia el papel de las hormonas sexuales también ha sido objeto de numerosos estudios.

Los esteroides sexuales desempeñan un papel esencial en el funcionamiento cognitivo (Wolf & Kirschbaum, 2002). Se sabe que los estrógenos participan en múltiples procesos neuronales como la modulación de la excitabilidad neuronal y la plasticidad sináptica, inducen la supervivencia neuronal, estimulan la neurogénesis en estructuras como el hipocampo y la corteza cerebral, e intervienen en el desarrollo y la regulación neuronal (Montague et al., 2008; Perlman et al., 2005). La evidencia científica ha documentado

los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre el rendimiento cognitivo, especialmente en áreas como la atención y la memoria (Sherwin, 2003), así como en la regulación emocional y en otras funciones mentales (Girard et al., 2017). En personas con esquizofrenia, estas hormonas pueden influir en las capacidades cognitivas tanto en mujeres (Huerta-Ramos et al., 2014) como en hombres (Moore et al., 2013).

La expresión clínica de la esquizofrenia, la edad de inicio, el curso evolutivo y la respuesta al tratamiento varían en función del sexo del paciente (Abel et al., 2010). Existe una hipótesis que propone un efecto neuroprotector de los estrógenos en la esquizofrenia, apoyada en la observación de que las mujeres tienden a presentar el primer episodio psicótico o las recaídas en fases del ciclo con niveles bajos de estrógenos, como son el periodo premenstrual, el posparto o la perimenopausia (Riecher-Rössler et al., 1994). Por el contrario, los periodos con mayores concentraciones de estrógenos y de progesterona, como durante el embarazo, parecen correlacionarse con una menor incidencia de síntomas psicóticos (Häfner et al., 1991; Riecher-Rössler et al., 1994). Además, se ha observado que las mujeres premenopáusicas con esquizofrenia tienden a experimentar menos síntomas negativos y requieren dosis más bajas de antipsicóticos que aquellas de edad más avanzada (Gogos et al., 2015).

De acuerdo con esta perspectiva, se ha planteado que la estimulación estrogénica cerebral podría mitigar algunos déficits cognitivos en esquizofrenia (Weickert et al., 2015), especialmente en mujeres postmenopáusicas. Algunos estudios han mostrado que la terapia estrogénica puede mejorar los síntomas cognitivos en pacientes con esquizofrenia, tanto en hombres como en mujeres (Begemann et al., 2012; Kulkarni et al., 1996; 2008; 2011; 2015). En los últimos años, el raloxifeno ha sido propuesto como alternativa al estradiol como potenciador cognitivo, por su mayor perfil de seguridad. El raloxifeno es un modulador del receptor estrogénico que actúa como agonista en el cerebro y el tejido óseo, y como antagonista en la mama y el útero (Clemett & Spencer, 2000). Así, su uso podría reducir el mayor riesgo de cáncer de mama y de útero asociado al tratamiento hormonal con estradiol (Cuzick et al., 2013). El raloxifeno, actualmente aprobado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y para la prevención del cáncer de mama, ha demostrado beneficios como terapia coadyuvante en mujeres postmenopáusicas con esquizofrenia, mejorando

los síntomas positivos (Kianimehr et al., 2014; Usall et al., 2011), los síntomas negativos (Usall et al., 2011, 2016) y la psicopatología general (Kulkarni et al., 2010; Usall et al., 2011), así como el rendimiento cognitivo (Huerta-Ramos et al., 2014). Algunos estudios también han reportado efectos positivos sobre la cognición en varones con esquizofrenia (Weickert et al., 2015).

Por otro lado, la testosterona, sintetizada principalmente en las gónadas, así como en la corteza suprarrenal y el cerebro (Celec et al., 2015), ejerce efectos cerebrales que pueden contribuir en procesos cognitivos, de forma similar a los estrógenos. En hombres con esquizofrenia, los niveles de testosterona tienden a ser más bajos que en controles sanos, y se ha observado una relación entre los niveles reducidos de esta hormona y una mayor severidad en los síntomas negativos y en los déficits cognitivos (Bratek et al., 2015; Moore et al., 2013). No obstante, aún no se han desarrollado ensayos clínicos que exploren directamente el efecto terapéutico de la testosterona sobre la cognición en esta población.

Prolactina

Algunos fármacos antipsicóticos pueden inducir un incremento en los niveles plasmáticos de prolactina (hiperprolactinemia, HPRL), debido a su acción antagonista sobre los receptores dopaminérgicos D2 en la vía tuberoinfundibular (Halbreich et al., 2003). Las consecuencias clínicas de esta alteración hormonal en pacientes con trastornos psicóticos han sido estudiadas principalmente en el ámbito del sistema reproductor, incluyendo manifestaciones como amenorrea, galactorrea, infertilidad y disfunción sexual (Horseman & Gregerson, 2013). No obstante, investigaciones más recientes han puesto de relieve que la prolactina también actúa como neuropéptido, participando en procesos como la neurogénesis (Torner, 2016), lo cual sugiere la posibilidad de una implicación en el funcionamiento cognitivo.

Estudios en modelos animales respaldan el papel de la prolactina en la modulación de tareas cognitivas no-espaciales (Torner et al., 2013). Así mismo, disponemos de cierta evidencia de las consecuencias negativas de la HPRL a nivel cognitivo en población no psiquiátrica, incluyendo mujeres en la última etapa del embarazo y en el período de posparto inmediato (Henry & Sherwin, 2012), y en pacientes con un prolactinoma

(adenoma hipofisario productor de prolactina) (Bala et al., 2016). En una investigación llevada a cabo por nuestro grupo (Montalvo et al., 2014), se examinó la relación entre los niveles de prolactina y el rendimiento cognitivo en pacientes con psicosis incipiente, observándose una asociación entre mayores niveles de prolactina y una disminución en la velocidad de procesamiento, independientemente de los fármacos antipsicóticos. Este estudio fue pionero en señalar a la prolactina como un posible factor contribuyente al deterioro cognitivo en pacientes con psicosis. Estos hallazgos son coherentes con trabajos previos que identifican la velocidad de procesamiento como el primer dominio afectado tanto en las etapas iniciales de los trastornos psicóticos como en los individuos en riesgo elevado de desarrollarla (Riecher-Rössler et al., 2009).

Pese a estas evidencias, los mecanismos subyacentes a la relación entre la HPRL y el deterioro cognitivo no están completamente esclarecidos. Una de las hipótesis sugiere que la disfunción cognitiva podría derivarse del hipogonadismo inducido por la HPRL (Castanho et al., 2014). Como se ha mencionado anteriormente, en hombres con esquizofrenia, los niveles de testosterona pueden estar relacionados con el rendimiento cognitivo (Moore et al., 2013), mientras en mujeres, especialmente tras la menopausia, se ha observado que el tratamiento con moduladores selectivos del receptor estrogénico puede favorecer mejoras en distintos dominios cognitivos (Huerta-Ramos et al., 2014). Otra vía potencial que podría explicar esta asociación implica al eje HPA, ya que tanto la prolactina como el cortisol se incrementan en contextos de estrés (Armario et al., 1996; Lennartsson & Jonsdottir, 2011), lo que sugiere que los mecanismos neuroendocrinos vinculados al estrés también podrían intervenir en la modulación cognitiva.

Dado que el deterioro cognitivo en pacientes con trastornos del espectro psicótico se considera un factor determinante en la funcionalidad de los pacientes y teniendo en cuenta los resultados del estudio previo realizado por Montalvo y colaboradores (2014), durante la realización del trabajo de campo de la tesis, llevamos a cabo una revisión de la literatura para abordar con mayor profundidad la influencia de la prolactina y las hormonas tiroideas sobre los procesos cognitivos en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, TB y TDM. Dicha revisión lleva por título *“Targeting Hormones for Improving Cognition in Major Mood Disorders and Schizophrenia: Thyroid Hormones and Prolactin”* y fue publicada en la revista *“Clinical Drug Investigation”* (Tost et al., 2020). Se

realizó una búsqueda en las bases de datos MEDLINE utilizando PubMed para identificar artículos en inglés o español publicados hasta enero de 2019. En relación a la asociación entre los niveles de prolactina y la función cognitiva, se incluyeron estudios realizados en modelos animales (roedores), 6 estudios en pacientes sin patología psiquiátrica que presentaban HPRL de varias etiologías (tabla 2) y 4 estudios en población con HPRL y patología psiquiátrica (tabla 3). Todos los estudios que exploran el papel potencial de la prolactina en el funcionamiento cognitivo se realizaron en pacientes con trastornos psicóticos (ya sea con esquizofrenia crónica o con psicosis temprana) y no se encontraron estudios que aborden pacientes con TDM o TB. Los resultados de la revisión mostraron que existe evidencia de una asociación significativa entre el funcionamiento cognitivo y la prolactina. En población con un trastorno psicótico, los dominios cognitivos más claramente asociados con la HPRL son la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas.

Tabla 2. Estudios que exploran la relación entre prolactina y habilidades cognitivas en población no psiquiátrica.

References	Design	Sample	Cognitive domains	Results
Fonda et al., 2005 [78]	Cross-sectional study	981 middle-aged and elderly men (48–80 years)	WM, SoP, AV, AR	PRL was not related to any of the cognitive domains assessed
Henry et al., 2011 [76]	Prospective, case-control study	55 pregnant women 21 non-pregnant women	VERM, VISM, WM, SoP, AV, RPS	During pregnancy, PRL levels were associated in both a negative linear fashion and with an inverted-U function with VERM and had a negative linear association with executive function
Farrar et al., 2014 [77]	Longitudinal, prospective study	23 pregnant women 24 non-pregnant women	PERORG, VISM, WM, RPS, AV, COGFLEX	No association between PRL and cognition
Castanho et al., 2014 [79]	Cross-sectional study	120 older patients (51–87 years)	VERM, COGFLEX, SoP, WM 2 cognitive domains after principal component analysis (executive function and memory) and 4 clusters including cognition, mood and well-being	In males, higher PRL levels were associated with a higher chance for participants to be in cluster 4 (low cognition, low well-being and high depressive mood) than in cluster 1 (high cognition, high well-being and low depressive mood)
Bala et al., 2015 [80]	Cross-sectional, case-control study	20 patients with a prolactinoma 20 HS	VERM, VISM, WM, COGFLEX, SoP, AV	Patients with a prolactinoma had significantly lower scores on VERM, VISM, WM and AV than HS. A negative correlation was found between PRL levels and VERM, VISM and SoP
Montalvo et al., 2018 [81]	Longitudinal, prospective study	7 patients with a prolactinoma and an indication to start treatment with cabergoline	SoP, VERM, VISM, WM, RPS, AV	A reduction in PRL levels with cabergoline was followed by a significant improvement in several cognitive domains (SoP, WM, VISM, RPS). Greater improvements in SoP and RPS were observed in those patients with baseline PRL levels above the median

AR abstract reasoning, AV attention and vigilance, COGFLEX cognitive flexibility, HS healthy subjects, PERORG perceptual organisation, PRL prolactin, RPS reasoning and problem solving, SoP speed of processing, VERM verbal memory, VISM visual memory, WM working memory

Tabla 3. Estudios que exploran la relación entre prolactina y habilidades cognitivas en población psiquiátrica.

References	Design	Sample	Cognitive domains	Results
Moore et al., 2013 [90]	Cross-sectional, case-control study	49 male patients with chronic PD (SQZ/ SQZAF) 20 HS	VERM, WM, SoP, AR	PRL levels were negatively associated with WM in patients
Montalvo et al., 2014 [92]	Cross-sectional, case-control study	55 PD (<3 years of illness) 23 ARMS 29 HS	SoP, VERM, VISM, WM, RPS, AV, SC	Increased PRL levels were associated with poorer SoP in PD and HR and with poorer RPS and overall cognition in HR
Bratek et al., 2015 [91]	Cross-sectional, case-control study	15 medicated male patients with SQZ 15 healthy men	SoP, AV, VERM, COGFLEX	There was a significant inverse correlation between serum PRL levels and SoP in men with SQZ
Montalvo et al., 2018 [93]	Cross-sectional, case-control study	60 PD (<3 years of illness) 50 HS	SoP, VERM, VISM, WM, RPS, AV, SC	There were sex differences in the relationship between PRL levels and impaired cognition in patients; prolactin was negatively associated with SoP tasks only in men

ARMS at-risk mental states, AR abstract reasoning, AV attention and vigilance, COGFLEX cognitive flexibility, HS healthy subjects, MMSE Mini-mental State Examination, PD psychotic disorders, PRL prolactin, RPS reasoning and problem solving, SC social cognition, SoP speed of processing, SQZ schizophrenia, SQZAF schizoaffective disorder, VERM verbal memory, VISM visual memory, WM working memory

También se revisó el papel de los agonistas dopaminérgicos como posibles potenciadores cognitivos, tales como la cabergolina (agonista relativamente selectivo del receptor de la dopamina D2) y como el aripiprazol (antipsicótico atípico con propiedad agonista parcial de la dopamina). Según algunos estudios, la cabergolina puede considerarse un tratamiento farmacológico complementario plausible que puede mejorar la cognición a través de distintos mecanismos (no está claro si los posibles efectos procognitivos dependen de efectos directos en el cerebro o de un efecto indirecto mediado por la reducción de los niveles de prolactina). Aunque existen pocos estudios que han abordado si la potenciación o el cambio al tratamiento antipsicótico con aripiprazol mejora la cognición en pacientes con esquizofrenia, algunos de ellos sugieren un beneficio potencial sobre la estructura y la función cerebral. Aunque el nivel actual de evidencia aún no permite recomendar el uso general de fármacos reductores de la prolactina como potenciadores cognitivos en psicosis, existen resultados prometedores en la literatura que sugieren su uso potencial en el futuro.

El artículo completo puede ser consultado en la sección de Anexo.

1.3. PROLACTINA Y TRASTORNOS PSICÓTICOS

1.3.1. Generalidades de la prolactina

La prolactina humana es una hormona de naturaleza polipeptídica, formada por una única cadena compuesta por 199 aminoácidos y con un peso molecular de 23 kDa. El gen que codifica esta hormona se encuentra localizado en el cromosoma 6, abarca alrededor de 10 kb y está compuesto por cinco exones y cuatro intrones (Owerbach et al., 1981). Su transcripción está regulada por dos regiones promotoras, la proximal que controla específicamente su expresión hipofisaria y la más externa que regula su expresión extra-hipofisaria.

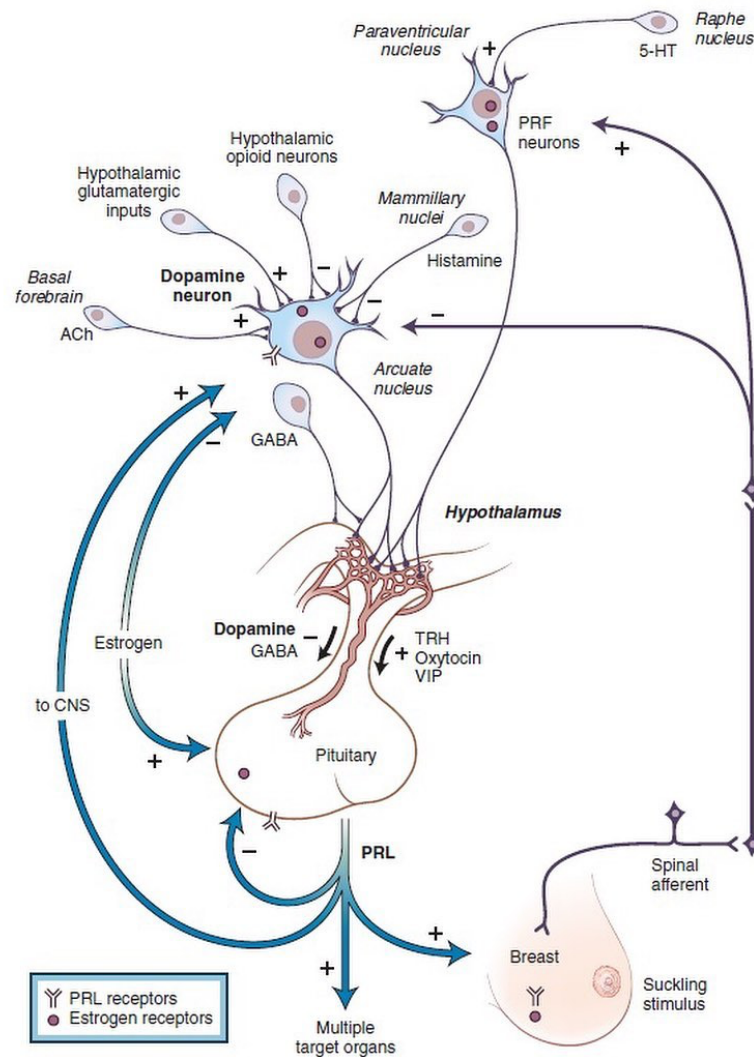
Regulación

La prolactina se sintetiza y se secreta principalmente por las células lactotropas de la adenohipófisis que representan entre el 20 y el 50% de las células de esta glándula y presentan una actividad secretora basal elevada. Entre los principales factores que promueven su liberación se encuentran la hormona liberadora de tirotrina (TRH), la oxitocina y los estrógenos.

La regulación de la secreción de prolactina depende fundamentalmente de un mecanismo de inhibición tónica ejercido por la dopamina hipotalámica, conocida también como factor inhibidor de prolactina (PIF). Esta dopamina alcanza las células lactotropas a través del sistema portal hipotalámico-hipofisario, y su unión a los receptores dopaminérgicos D2 en dichas células provoca una rápida supresión de la liberación de prolactina, inhibe la expresión génica de la prolactina y la proliferación celular (Ben-Jonathan & Hnasko, 2001). Por tanto, cualquier alteración en la síntesis, la liberación o la acción de la dopamina puede conducir a un incremento de los niveles de prolactina por ausencia de su control inhibitorio. Otros agentes con efecto inhibidor sobre la secreción de prolactina incluyen la somatostatina y el ácido γ -aminobutírico (GABA) (Gruszka et al., 2007). Además, la prolactina participa en un mecanismo de retroalimentación negativa de su propia secreción, estimulando la producción de dopamina en el hipotálamo (Ben-Jonathan & Hnasko, 2001). Aunque el control predominante de la secreción de prolactina es de carácter inhibitorio, también existen

varios factores liberadores de prolactina, como la TRH, el estradiol, la oxitocina, la endotelina y el péptido vasoactivo intestinal (VIP) (Chahal & Schlechte, 2008). En la figura 4 se representa esquemáticamente la regulación de la prolactina.

Figura 4. Regulación de la prolactina.



Además de su síntesis en la adenohipófisis, se ha identificado la existencia de fuentes extra-pituitarias de prolactina, incluyendo linfocitos, fibroblastos dérmicos, tejido cerebral, glándula mamaria, decidua, próstata y células del tejido adiposo (Capozzi et al., 2015). A diferencia de la prolactina hipofisaria, su producción en estos tejidos no está sujeta al control dopaminérgico, lo que sugiere que podría actuar como un factor autocrino o paracrino (Ben-Jonathan et al., 1996).

La secreción de prolactina ocurre de forma pulsátil y presenta una variación circadiana característica: los niveles plasmáticos alcanzan su pico durante el sueño y disminuyen progresivamente, siendo más bajos aproximadamente a las 2-3 horas tras el despertar. El estrés puede provocar un aumento en la secreción de prolactina (por un mecanismo dependiente de la secreción de dopamina) y algunas hipótesis proponen que tendría un efecto protector de tipo inmunomodulador, optimizando la respuesta adaptativa al estrés (De Bellis et al., 2008).

Acción fisiológica

La prolactina desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la glándula mamaria y en el proceso de lactancia. Ejerce su acción a través de la unión al receptor de la prolactina, ampliamente distribuido en diversos tejidos además de en la glándula mamaria, como las gónadas, el útero, la próstata, los riñones, el hígado, el páncreas, las glándulas suprarrenales, el cerebro, el miocardio, la hipófisis, la piel, el tejido adiposo y varias células del sistema inmune (Bole-Feysot et al., 1998). Por ello, aunque su función principal es la estimulación de la lactogénesis durante el posparto, esta hormona también está implicada en múltiples procesos fisiológicos que afectan a distintos órganos y sistemas.

En el sistema nervioso central, la prolactina cumple funciones relevantes, especialmente en la regulación de la neurogénesis. Se ha observado que participa en la proliferación, la diferenciación y la migración de células madre neuronales, particularmente en la zona subventricular de los ventrículos laterales y en la circunvolución dentada subgranular del hipocampo (Pathipati et al., 2011; Torner et al., 2009; Torner, 2016). Estas evidencias respaldan un papel potencial de la prolactina en aspectos distintos a la función reproductiva, incluidos procesos relacionados con la cognición.

1.3.2. Hiperprolactinemia y trastornos psicóticos

La HPRL se define como una elevación de las concentraciones de prolactina plasmática. En circunstancias fisiológicas, los valores de referencia para esta hormona suelen situarse por debajo de 25 ng/ml (530 mIU/l) en mujeres y por debajo de 20 ng/ml (424 mIU/l) en hombres (Schlechtle, 2003).

Efectos de la hiperprolactinemia

La HPRL se asocia a consecuencias sobre el organismo a corto, medio y largo plazo. Una de las principales consecuencias clínicas recae sobre el sistema reproductor, provocando ginecomastia, galactorrea fuera del periodo posparto, amenorrea, irregularidades del ciclo menstrual en las mujeres y disfunción eréctil y de la eyaculación, alteración de la espermatogénesis y reducción de la masa muscular en hombres; así como hipogonadismo y disfunción sexual en ambos sexos, con problemas de libido y anorgasmia (Haddad & Wieck, 2004; Zhang-Wong & Seeman, 2002). Los efectos de la HPRL a medio y largo plazo, debidos al déficit de esteroides sexuales, pueden conllevar una disminución de la densidad mineral ósea, con el consiguiente riesgo de desarrollar osteopenia, osteoporosis y fracturas de cadera (Kishimoto, et al., 2012; Stubbs, 2009). También se han realizado estudios que indican que la HPRL puede aumentar el riesgo de cáncer de mama y de próstata (Cookson et al., 2012; Crépin et al., 2007; Harvey et al., 2006; Kishimoto et al., 2012) y exacerbar enfermedades autoinmunes (Krysiak et al., 2012). Existen algunos datos que sugieren que la prolactina también presenta un efecto modulador de los procesos cognitivos y conductuales, demostrando un efecto negativo de la HPRL sobre la cognición (Henry & Sherwin, 2012).

Las consecuencias clínicas de la HPRL en pacientes afectados de un trastorno psicótico pueden tener un impacto negativo en el funcionamiento social y en la calidad de vida. La adherencia al tratamiento se puede ver comprometida (Lieberman et al., 2005), aumentando el riesgo de exacerbación de los síntomas psicóticos (Inder & Castle, 2011).

Causas de hiperprolactinemia

Las causas de HPRL pueden clasificarse, en términos generales, en tres grandes categorías: fisiológicas, farmacológicas y patológicas. Dentro de los factores fisiológicos, se encuentran situaciones como el embarazo, la lactancia y el estrés agudo, que deben descartarse antes de considerar otras etiologías. En cuanto a las causas patológicas, destacan las enfermedades que afectan al eje hipotálamo-hipofisario, como los prolactinomas o adenomas hipofisarios secretores de prolactina, la acromegalia, las intervenciones quirúrgicas, los tratamientos con radioterapia, los traumatismos o las lesiones compresivas del tallo hipofisario. Otras condiciones como el hipotiroidismo

primario, el síndrome de ovario poliquístico y algunas enfermedades autoinmunes también pueden dar lugar a elevaciones en los niveles de prolactina. En el ámbito farmacológico, diversos medicamentos como antipsicóticos, antieméticos, antidepresivos y opioides, entre otros, se han asociado con HPRL.

En el contexto de los trastornos psicóticos, la causa más frecuente de HPRL es el tratamiento con antipsicóticos, especialmente debido a su capacidad para bloquear los receptores dopaminérgicos D2 en la vía tuberoinfundibular (Halbreich et al., 2003). No obstante, en los últimos años han surgido estudios que documentan niveles elevados de prolactina en pacientes afectados de un PEP que aún no han recibido tratamiento antipsicótico (García-Rizo et al., 2012; González-Blanco et al., 2016), así como en sujetos EMAR (Aston et al., 2010; Riecher-Rössler et al., 2013). Estos hallazgos indican que, en una proporción de individuos en fases tempranas del trastorno, la HPRL no debe atribuirse exclusivamente al efecto de los antipsicóticos. A su vez, estudios de neuroimagen han mostrado un aumento del volumen hipofisario tanto en personas con un PEP sin tratamiento antipsicótico previo (Pariante et al., 2005), como en individuos EMAR que posteriormente desarrollaron un trastorno psicótico (Büschen et al., 2011; Garner et al., 2005; Walter et al., 2015). Asimismo, en un estudio prospectivo llevado a cabo en población EMAR, se observó que niveles elevados de prolactina podrían estar asociados con un mayor riesgo de transición a psicosis (Labad et al., 2015).

Los mecanismos que median el incremento de prolactina en pacientes afectados de psicosis sin exposición a antipsicóticos siguen siendo objeto de debate e investigación. Estos resultados apoyan que deberían medirse los niveles plasmáticos de prolactina antes del inicio del tratamiento antipsicótico en pacientes diagnosticados de un PEP, con el objetivo de considerar la mejor elección de antipsicótico que no incremente los niveles de prolactina.

Hiperprolactinemia secundaria a antipsicóticos

Los efectos secundarios de los antipsicóticos son una de las principales causas de mala adherencia al tratamiento en pacientes con esquizofrenia (Baloush-Kleinman et al., 2011), factor íntimamente relacionado con un mayor riesgo de recaída y un peor pronóstico a largo plazo.

En pacientes con esquizofrenia la HPRL es un hallazgo frecuente y se ha descrito una incidencia del 42 al 89 % entre pacientes que reciben fármacos antipsicóticos (Halbreich & Kahn, 2003; Johnsen et al., 2008; Melkersson, 2005; Wang et al., 2014). Anteriormente se han descrito las consecuencias clínicas de los efectos de la HPRL, siendo la disfunción sexual una de ellas. Su prevalencia en pacientes que reciben antipsicóticos es elevada (de hasta un 40 % en mujeres y un 60 % en hombres [Hellewell & Gerlach, 2000]), aunque en muchas ocasiones los pacientes no lo comunican espontáneamente, por lo que es un problema infradiagnosticado. Se considera que es un efecto adverso que contribuye de manera significativa a la adherencia al tratamiento, ya que se han descrito tasas altas de discontinuación cuando está presente este efecto secundario (Cutler, 2003). Entre los pacientes tratados con antipsicóticos, hasta en un 20 % de varones se ha detectado la presencia de ginecomastia (Luciano, 1999), pudiendo aparecer también galactorrea en ambos sexos, por su efecto en la glándula mamaria, con una prevalencia de entre un 10 y un 50 % (Windgassen et al., 1996). Otro efecto detectado de la HPRL secundaria a antipsicóticos es la reducción de la densidad mineral ósea, que conlleva un aumento del riesgo de fracturas (Van der Leeuw et al., 2013).

La HPRL como efecto secundario de los antipsicóticos se relaciona con el antagonismo que ejercen en los receptores D2 de dopamina de la vía tuberoinfundibular (ya que la dopamina inhibe la secreción de prolactina en la hipófisis), que en las células lactotropas hipofisarias produce una pérdida del factor inhibitorio de la prolactina (PIF) (Cookson et al., 2012).

Entre los factores que más influyen en la elevación de los niveles de prolactina inducida por antipsicóticos se encuentran el tipo de fármaco utilizado y la dosis empleada, observándose un incremento de la prolactina con dosis más altas (Montgomery et al., 2004). En general, los antipsicóticos con mayor afinidad por los receptores dopaminérgicos D2 tienden a generar un aumento más significativo de esta hormona. En el caso de los antipsicóticos típicos, la capacidad de elevar los niveles de prolactina se correlaciona directamente con su potencia antipsicótica, siendo el haloperidol el agente más potente en los dos sentidos. Por otro lado, los antipsicóticos atípicos conforman un grupo farmacológico heterogéneo, con distintos perfiles de acción que explican la variabilidad observada en cuanto a su impacto sobre los niveles de prolactina. Existen

diferencias sustanciales entre ellos en términos de afinidad por los receptores dopaminérgicos D2 y en la duración de la unión al receptor. Además, otro aspecto relevante es su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), ya que la hipófisis se encuentra fuera de esta, y en función de la liposolubilidad del fármaco se alcanzan concentraciones más elevadas fuera de la BHE, donde ejerce el bloqueo dopaminérgico D2 en la glándula hipofisaria. En este contexto, la relación entre la concentración del antipsicótico en cerebro y en plasma (índice B/P), medida mediante técnicas de tomografía por emisión de positrones (PET), ha sido propuesta como un biomarcador útil para estimar el riesgo de diferentes fármacos de desarrollar HPRL. Entre los antipsicóticos atípicos, risperidona y amisulpride (Arakawa et al., 2010) presentan los valores más bajos de esta ratio B/P, lo que se ha asociado con un riesgo mayor de inducir HPRL (70–90 %). Por el contrario, fármacos como la olanzapina y la quetiapina muestran tasas más moderadas (10–40 %), mientras que la clozapina se vincula raramente a esta alteración (<5 %) debido a su pobre afinidad por los receptores D2 (Melkersson, 2005). Cabe destacar que los antipsicóticos con actividad agonista parcial sobre los receptores dopaminérgicos D2, como el aripiprazol, han demostrado incluso un efecto reductor sobre los niveles de prolactina (Raghuthaman et al., 2015).

Considerando la asociación de algunos antipsicóticos con la HPRL y sus consecuencias clínicas, en la literatura especializada se ha propuesto una clasificación de los antipsicóticos en función de su capacidad para inducir HPRL. Por un lado, se encuentran los denominados *prolactin-raising* o antipsicóticos hiperprolactinérmicos, que incluyen risperidona, paliperidona, amisulpride y la mayoría de antipsicóticos típicos. Por otro lado, se sitúan los antipsicóticos *prolactin-sparing*, como el aripiprazol, la asenapina, la clozapina, la quetiapina y la ziprasidona, que tienen un impacto mucho menor sobre los niveles de prolactina (Leucht et al., 2013).

Como se ha mencionado, tanto risperidona como paliperidona y sus formulaciones ILP (R-ILP y PP) son antipsicóticos de segunda generación que se relacionan con niveles elevados de prolactina (Leucht et al., 2013). Junto a algunos estudios que reflejan un mejor perfil de tolerabilidad de la paliperidona respecto a la risperidona (Álamo & López-Muñoz, 2013), investigaciones anteriores de nuestro grupo sugieren que el cambio de R-ILP a PP en pacientes con un trastorno psicótico en etapas tempranas de la enfermedad

va seguido de una reducción en los niveles de prolactina durante un período de seguimiento de 3 meses. (Montalvo et al., 2013).

La evidencia sugiere una mejora en diferentes parámetros clínicos (funcionalidad, sintomatología psicótica, perfil cognitivo) y en el perfil de tolerabilidad (niveles de prolactina y funcionalidad sexual) tras el cambio de risperidona a paliperidona en pacientes afectados de un trastorno psicótico, así como mayores beneficios de sus formulaciones ILP en comparación con las orales.

Los antipsicóticos ILP ofrecen características diferenciadas frente a sus formulaciones orales, tanto en términos de adherencia al tratamiento, lo que disminuye el riesgo de incumplimiento terapéutico y constituye un factor clave en la prevención de recaídas en la esquizofrenia, como en relación con la estabilidad de los niveles plasmáticos del fármaco. Esta última permite una liberación controlada y sostenida del principio activo, lo que puede traducirse en una mejor tolerabilidad y en perfiles farmacocinéticos más estables, minimizando los picos y los valles que podrían afectar la eficacia y los efectos secundarios (Chue & Emsley, 2007; Owen, 2007). Existe evidencia de la eficacia de la PP en la prevención de recaídas, la reducción del riesgo de hospitalización y la mejora del funcionamiento social y cognitivo, así como en la tolerabilidad, al reducir los niveles de prolactina (Montalvo et al., 2013; Koshikawa et al., 2016).

Teniendo en cuenta estos datos, en la práctica clínica habitual es frecuente plantearnos el cambio de risperidona a PP. Por todo ello, nos planteamos estudiar de forma prospectiva mediante un estudio observacional realizado en condiciones pragmáticas, si el cambio de risperidona a PP se asocia con una mejoría en aspectos clínicos, en variables psicopatológicas y en el perfil de tolerabilidad.

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2.1. Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es evaluar las posibles implicaciones del cambio de risperidona (oral o R-ILP) a PP en algunos aspectos clínicos y en el perfil de tolerabilidad, en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. Hemos definido los siguientes objetivos:

Objetivo 1

Analizar si el cambio de risperidona a PP en condiciones pragmáticas en pacientes con esquizofrenia se asocia a una mejora en la funcionalidad social.

Objetivo 2

Explorar si los pacientes con esquizofrenia presentan una mejora en habilidades cognitivas tras el *switch* de risperidona a PP en condiciones pragmáticas.

Objetivo 3

Evaluar prospectivamente en pacientes con esquizofrenia si el cambio de risperidona a PP se asocia a una reducción de los niveles de prolactina.

Objetivo 4

Estudiar si el *switch* de risperidona a PP en los pacientes con esquizofrenia se asocia a una mejoría de la funcionalidad sexual.

2.2. Hipótesis de trabajo

Hipótesis 1

El cambio de risperidona a PP en pacientes con esquizofrenia se asocia a una mejora de la funcionalidad social.

Hipótesis 2

El *switch* de risperidona a PP se correlaciona con la mejora del rendimiento cognitivo en pacientes diagnosticados de esquizofrenia.

Hipótesis 3

Los pacientes afectados de esquizofrenia a quien se les sustituye risperidona por PP presentan una reducción en las cifras de prolactina.

Hipótesis 4

El *switch* de risperidona a PP en pacientes con esquizofrenia se relaciona con una menor disfunción sexual.

Tabla 4. Resumen de los artículos realizados para contrastar las hipótesis de trabajo.

OBJETIVO	HIPÓTESIS	ARTÍCULO
1 y 2	1 y 2	Artículo original 1 Switching from risperidone to paliperidone palmitate in schizophrenia: changes in social functioning and cognitive performance
3 y 4	3 y 4	Artículo original 2 Sex differences in changes in prolactin levels and sexual function after switching from risperidone to paliperidone palmitate in schizophrenia

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño metodológico

Para dar respuesta a los objetivos de la tesis diseñamos un estudio observacional, longitudinal, prospectivo, abierto y no controlado de 6 meses de duración. Se planteó como un estudio post-autorización (EPA). Se trata de un estudio observacional pragmático dado que la indicación del tratamiento con PP se basa en la práctica clínica habitual y no depende de la participación en el estudio.

3.2. Población a estudio

Se reclutó una muestra de 38 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (según criterios diagnósticos DSM-IV-TR) en seguimiento en el Centro de Salud Mental de Adultos (CSMA) del Hospital Parc Taulí de Sabadell. Todos los participantes realizaban tratamiento con risperidona (oral o R-ILP), y su psiquiatra referente, según criterio clínico, indicaba el cambio a PP, que se realizaba según las recomendaciones de la ficha técnica de PP. En los pacientes que se hacía el cambio des de R-ILP, la dosis de PP se multiplicaba por dos. Las dosis de PP y de otros psicofármacos podían ser modificadas durante el estudio según el criterio clínico del psiquiatra referente de cada paciente.

A continuación, se detallan los criterios de inclusión y exclusión de los participantes:

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de esquizofrenia (DSM-IV-TR).
- Edad comprendida entre 18 y 60 años.
- Tratamiento antipsicótico con risperidona (oral o R-ILP) en monoterapia (aunque podían realizar otros tratamientos psicofarmacológicos).
- Medicación antipsicótica estable durante los 2 meses previos a la participación en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Afectación cognitiva o del lenguaje que impidiera la administración de escalas.
- Patología médica inestable (incluyendo diabetes, hipertensión o asma no controlados) o antecedentes de patología neurológica grave (p.ej.: TCE severo, afectación cerebrovascular).

- Realización de Terapia Electroconvulsiva los 3 meses previos al inicio del estudio o durante el seguimiento del estudio.
- Embarazo o lactancia (mujeres).
- Trastorno por dependencia o abuso de alcohol, cánnabis, cocaína, heroína u otras sustancias con consumo activo en los 3 meses previos al inicio del estudio.
- Intolerancia o alergia a la paliperidona.

3.3. Evaluación clínica

Todos los pacientes fueron entrevistados y evaluados por un único psiquiatra experto del CSMA del Hospital Parc Taulí de Sabadell. Inicialmente se realizó una visita de *screening* mediante una entrevista semiestructurada para verificar que los pacientes cumplieran los criterios de inclusión/exclusión. Se utilizó la OPCRIT checklist v.4.0 (Craddock et al., 1996) para generar el diagnóstico DSM-IV de esquizofrenia.

Posteriormente se completaron 3 evaluaciones: basal (*pre-switch*), 3 meses después del *switch* y 6 meses después del *switch*. Mediante una entrevista semiestructurada diseñada ad hoc, en la visita basal se obtuvo información sociodemográfica y de las variables clínicas relacionadas con el curso de la esquizofrenia y se registró el consumo de diferentes tóxicos con datos acerca de la frecuencia y la cantidad de consumo. El patrón de consumo de tóxicos, así como el tratamiento psicofarmacológico (antipsicótico y otros psicofármacos) se registró en cada visita (basal, 3 meses, 6 meses).

En cada una de las 3 visitas se realizó una exploración física, una analítica de sangre para determinar niveles de prolactina plasmática y de hormonas sexuales, y se administraron las siguientes escalas:

- Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (*Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS)
 - Escala heteroaplicada mediante una entrevista semiestructurada que evalúa el síndrome positivo y negativo de la esquizofrenia y la psicopatología general desde un punto de vista dimensional (gravedad del cuadro) y categorial (esquizofrenia positiva, negativa o mixta). Consta de 30 ítems (7 para el síndrome positivo, 7 para el síndrome negativo y 16

para la psicopatología general), puntuados según una escala tipo Likert de 7 grados de intensidad o gravedad (del 1 al 7). No existen puntos de corte para las puntuaciones directas obtenidas, sino que éstas se transforman mediante una tabla de conversión en percentiles (Kay et al., 1987).

- Escala de Depresión de Calgary (*Calgary Depression Scale*, CDS)
 - Escala heteroaplicada de 9 ítems (puntuados de 0 a 3), utilizando la técnica de entrevista estructurada, que mide el nivel de depresión en pacientes con trastornos esquizofrénicos, tanto en la fase aguda como en los estadios deficitarios. La puntuación total oscila entre 0 y 27 puntos. El punto de corte recomendado es 5 (0-5: sin depresión; 6-27: depresión) (Addington et al., 1990).

- Escala de Funcionamiento Personal y Social (*Personal and Social Performance Scale*, PSP)
 - Instrumento heteroaplicado que evalúa el nivel de funcionamiento personal y social del paciente en el último mes. Evalúa la funcionalidad en base a 4 áreas principales: autocuidado, actividades sociales habituales (incluyendo trabajo y estudio), relaciones personales y sociales y comportamientos perturbadores y agresivos. Para valorar el grado de disfunción en cada área, se dispone de una escala Likert de 6 grados (de ausente a muy grave) y se obtiene una puntuación global de funcionalidad que oscila entre 1 y 100 (Apiquian et al., 2009).

- ASEX (*Arizona Sexual Experiences Scale*)
 - Escala autoaplicada de 5 ítems (puntuados de 1 a 6) que permite cuantificar la disfunción sexual secundaria a los antipsicóticos, que obtiene una puntuación total entre 5 y 30, con puntuaciones elevadas indicando disfunción sexual. Estudios previos han utilizado una variable categórica de 'disfunción sexual clínicamente significativa' definida como una puntuación >18, una puntuación de al menos 5 en alguno de los

ítems, o 3 ítems con una puntuación de al menos 4 (McGahuey et al., 2000).

- Escala de Efectos Secundarios (*Udvalg für Kliniske Undersogelser*, UKU)
 - Escala heteroaplicada diseñada para evaluar los efectos secundarios derivados del consumo de psicofármacos. Consta de 54 ítems que se agrupan en 4 subescalas diferentes (efectos psíquicos, efectos neurológicos, efectos autonómicos y otros efectos) y evalúan el grado en que están presentes diferentes síntomas y signos, así como su relación causal con la medicación. Cada ítem puntúa de 0 a 3, obteniendo una puntuación total de cada subescala. No existen puntos de corte propuestos, a mayor puntuación mayor gravedad (Lingjaerde et al., 1987).

En cada visita se llevó a cabo una evaluación cognitiva mediante la versión española de la siguiente batería:

- MATRICS *Consensus Cognitive Battery* (MCCB)
 - Esta batería incluye 10 tareas para evaluar 7 dominios cognitivos (resumidos en la tabla 5). Permite obtener una puntuación global (*Composite Score*) como medida general de cognición. Al realizarse evaluaciones cognitivas repetidas, tal y como recomiendan los autores de la MCCB, se cambiaron las versiones de los test que podían tener un efecto memoria (Nuechterlein et al., 2008).

Tabla 5. Batería MCCB: dominios cognitivos evaluados con los 10 test neuropsicológicos.

TEST NEUROPSICOLÓGICOS	
Velocidad de procesamiento	- Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: Symbol Coding (BACS-SC) - Category Fluency-Animal naming - Trail Making Test (TMT): Part A
Atención/Vigilancia	Continuous Performance Test-Identical Pairs (CPT-IP)
Memoria de trabajo	- Wechsler Memory Scale-3rd edition: Spatial Span (WMS-III-SS) - Letter-Number Span (LNS)
Aprendizaje verbal	Hopkins Verbal Learning Test Revised (HVLT-R)
Aprendizaje visual	Brief Visuospatial Memory Test- Revised (BVMT-R)
Razonamiento y resolución de problemas	Neuropsychological Assessment Battery (NAB): Mazes
Cognición social	Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test: Managing Emotions (MSCEIT-ME)

Todas las escalas y test cognitivos fueron administrados por el mismo evaluador. En la tabla 6 se indican los momentos temporales de la recogida de datos y de la administración de las distintas pruebas, detallándose el tiempo estimado de administración de cada prueba.

Tabla 6. Cronograma de la recogida de datos y de la administración de pruebas.

	TIEMPO (min)	SCREENING	BASAL	3 MESES	6 MESES
Entrevista semiestructurada + OPCRIT	60	X			
Variables sociodemográficas y clínicas	15		X		
Analítica	15		X	X	X
PANSS + Calgary-Depresión	45		X	X	X
PSP	10		X	X	X
ASEX	5-10		X	X	X
UKU	10		X	X	X
Consumo de tóxicos	5		X	X	X
MATRICES	90		X	X	X
Tratamiento psicofarmacológico	10		X	X	X
E. física (peso, IMC, TA, perímetro abdominal)	10		X	X	X

3.4. Proceso de cambio de risperidona a paliperidona palmitato

El cambio inicial de risperidona a PP se realizó según la ficha técnica del medicamento, pero la dosis durante el seguimiento la determinaba el psiquiatra referente de cada paciente.

De los 38 pacientes que completaron la visita basal, sólo 27 (71.1%) realizaron al menos una visita de seguimiento. Las razones para no completar ninguna visita de seguimiento fueron las siguientes: negativa a la administración de PP (n=3), negativa a completar las evaluaciones clínicas (n=7), descompensación psicopatológica con ingreso hospitalario que no tuvo relación con el *switch* (n=1).

Entre los 27 pacientes que completaron el seguimiento, las dosis de mantenimiento de PP durante el seguimiento fueron de 50 mg (n=5, 18.5%), 75 mg (n=8, 29.6%), 100 mg (n=5, 18.5%), 150 mg (n=7, 25.9%) y 200 mg (n=2, 7.4%).

Ninguno de los 27 pacientes recibió tratamiento con estabilizadores del ánimo.

3.5. Medidas hormonales

Las muestras de sangre se obtuvieron mediante punción venosa realizada en ayunas en condiciones de reposo, entre las 9:00 y las 10:00 horas de la misma mañana de la evaluación cognitiva. Se determinaron los niveles de prolactina y de hormonas sexuales en plasma (estradiol y progesterona en mujeres y testosterona en hombres). Las concentraciones de prolactina en plasma se midieron mediante inmunoensayos de electroquimioluminiscencia (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania).

3.6. Análisis estadístico

Para llevar a cabo los análisis estadísticos se utilizó el programa estadístico SPSS (SPSS Inc, Chicago, IL, USA), con un nivel de significación (p) menor de 0.05.

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó con el software GLIMMPSE versión 3.0 (disponible en <https://glimmpse.samplesizeshop.org>). Considerando un error beta de 0.2 (poder estadístico del 80%), un error alfa de 0.05 y los valores de media y desviación estándar que estaban disponibles en estudios previos (Montalvo et al., 2013; Montalvo, 2018) que además evaluaron los cambios de PSP después del switch de R-ILP a PP en

pacientes con trastornos psicóticos (se predijeron mejoras en PSP de 60 a 67, con una desviación estándar de 8), el tamaño de muestra requerido fue 29. Teniendo en cuenta los posibles abandonos (25%), finalmente consideramos un tamaño de muestra de 38.

Se realizaron análisis estadísticos para 27 pacientes que completaron al menos una visita de seguimiento. Los cambios longitudinales en las puntuaciones de la PSP, las variables cognitivas, los niveles de prolactina, así como de las variables de la función sexual se analizaron con modelos lineales mixtos utilizando R y el paquete lme4.

Los detalles concretos del análisis estadístico se especifican en el apartado de métodos de cada artículo.

3.7. Aspectos éticos

Todos los pacientes recibieron la información de las características del estudio y firmaron el consentimiento informado antes de su participación en el estudio.

El estudio presentado fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de la Corporación Sanitaria y Universitaria Parc Taulí de Sabadell y respeta los principios éticos de la Declaración de Helsinki de 1975 (revisada en 2013.)

4. RESULTADOS

Los resultados de este trabajo se exponen en los artículos adjuntados en el último apartado. Sin embargo, en esta sección, se detallan los resultados más relevantes correspondientes a cada artículo original.

Mediante este estudio se evaluó si el cambio de risperidona a PP a nivel basal, a los 3 y a los 6 meses en pacientes con esquizofrenia implicaba, por un lado, una mejora en aspectos clínicos y, por otro lado, en el perfil de tolerabilidad. Los resultados de este estudio se publicaron en dos artículos originales, el primero de ellos centrado en los cambios en la funcionalidad y en las habilidades cognitivas (Tost et al., 2023), y el segundo de ellos focalizado en los cambios en los niveles séricos de prolactina y en la funcionalidad sexual (Tost et al., 2024).

Se incluyeron 38 pacientes diagnosticados de esquizofrenia, que realizaban tratamiento antipsicótico en monoterapia con risperidona (oral o ILP) en los que su psiquiatra referente según criterio clínico indicaba el cambio a PP. De los 38 pacientes iniciales (completaban la evaluación basal), 27 (71.1%) realizaron al menos una visita de seguimiento y 11 fueron pérdidas. Finalmente se realizaron los análisis estadísticos con 27 pacientes, de los cuales 23 completaron las 3 evaluaciones (85.1%) y 4 realizaron únicamente 2 evaluaciones (basal y 3 meses).

Las variables sociodemográficas y clínicas al inicio del estudio se detallan en la tabla 7. La muestra estaba compuesta predominantemente por hombres (81.5%) y respecto al tratamiento basal con risperidona aproximadamente el 60% partían de su formulación ILP. De los 27 pacientes, 19 (70.4%) experimentaron una reducción de dosis de antipsicótico (equivalentes de risperidona) durante el periodo de seguimiento.

Los cambios longitudinales en las variables clínicas y analíticas se describen en la tabla 8. Los participantes no presentaron cambios psicopatológicos significativos ni en síntomas psicóticos positivos ni en síntomas depresivos.

Tabla 7. Variables sociodemográficas y clínicas a nivel basal.

	N (%) or mean (SD)
Female sex	5 (18.5%)
Age (years)	35.0 (12.4)
Education status (years of study)	9.7 (2.5)
Ethnicity	
European Caucasian	18 (66.7%)
Latinoamerican	4 (14.8%)
Arab (Maghreb)	1 (3.7%)
Sub-Saharan African	3 (11.1%)
Gipsy	1 (3.7%)
Civil status	
Single	21 (77.8%)
Married or stable couple	5 (18.5%)
Divorced	1 (3.7%)
Smoking	18 (66.7%)
Cannabis use (not abuse/dependence)	5 (18.5%)
Age at onset schizophrenia	26.1 (7.4)
Number of previous psychotic episodes	2.3 (1.6)
Number of previous inpatient admissions	1.7 (1.5)
Baseline treatment	
Oral risperidone	11 (40.7%)
Oral risperidone dose (mg/day)	4.7 (0.8)
RLAI	16 (59.3%)
RLAI dose (mg/2 weeks)	44.9 (6.0)
Antidepressant treatment	7 (25.9%)
Benzodiazepine treatment	10 (37.0%)
Diazepam equivalent dose (mg/day) [†]	14.5 (1.7)
Dose reduction at follow-up	19 (70.4%)

[†] Calculated in those patients receiving benzodiazepines.

RLAI=Risperidona Long Acting Injectable

Tabla 8. Cambios longitudinales en las variables continuas.

	Baseline	3 months	6 months
Risperidone/paliperidone dose (mg/day) [†]	4.4 (2.7)	3.8 (2.1)	3.6 (2.0)
Body mass index	30.3 (7.3)	30.5 (6.3)	30.5 (6.7)
PANSS positive score	9.6 (3.0)	8.9 (2.9)	9.3 (2.8)
PANSS negative score	21.1 (5.6)	19.2 (6.1)	17.8 (6.1)
PANSS general score	23.6 (5.1)	22.0 (4.3)	21.9 (4.0)
PANSS total score	54.2 (11.7)	50.1 (11.7)	49.2 (10.9)
CDSS	0.4 (1.1)	0.1 (0.4)	0.1 (0.3)
PSP	59.7 (11.7)	64.4 (13.4)	67.0 (14.4)
MCCB cognitive tasks [‡]			
TMT (seconds)	46.6 (23.4)	38.9 (19.7)	37.1 (19.5)
BACS-SC	38.8 (13.5)	44.2 (13.6)	43.9 (14.3)
Fluency	18.0 (4.7)	18.6 (4.6)	18.9 (5.0)
HVLT-R	23.7 (5.5)	23.1 (5.6)	22.3 (6.8)
BVMT-R	22.3 (9.1)	24.2 (7.9)	25.1 (7.3)
WMS-III-SS	14.4 (3.8)	15.4 (3.9)	15.8 (3.9)
LNS	12.3 (3.0)	12.0 (3.0)	12.4 (3.5)
NAB Mazes	16.5 (7.9)	18.0 (7.1)	18.9 (7.0)
CPT-IP	1.82 (0.67)	2.11 (0.71)	2.1 (0.5)
MSCEIT-ME	82.0 (10.4)	83.7 (11.7)	84.1 (14.7)
ASEX	17.8 (5.5)	16.1 (5.8)	16.6 (6.3)
Prolactin concentration (ng/ml)			
Male sex	47.2 (25.4)	44.2 (20.4)	41.3 (21.4)
Female sex	119.9 (65.5)	101.5 (54.3)	83.0 (40.7)
Testosterone concentration, ng/ml (men)	4.0 (1.4)	4.1 (1.6)	4.0 (1.5)
Oestradiol concentration, pg/ml (women)	33.2 (33.2)	33.8 (34.4)	56.0 (64.1)
Progesterone concentration, ng/ml (women)	0.8 (1.3)	1.5 (2.3)	2.8 (4.6)

Data are mean (SD)

[†]Risperidone and paliperidone doses were calculated using the international consensus of antipsychotic dosing by Gardner et al., 2010 (Am J Psychiatry 2010; 167: 686-693).

[‡]Higher scores for all cognitive tasks reflect better cognitive performance with the exception of TMT. As TMT is measured in seconds, higher values in this test indicate poorer cognitive performance.

4.1. Artículo original 1: Cambio de risperidona a palmitato de paliperidona en la esquizofrenia: cambios en el funcionamiento social y en el rendimiento cognitivo

Se estudiaron los cambios longitudinales en las puntuaciones de la escala PSP y de las variables cognitivas en los 27 pacientes que completaron al menos una visita de seguimiento.

Cambios en el funcionamiento social

En el análisis prospectivo se observó una mejora significativa de la funcionalidad medida con la escala PSP (ver tabla 9 y figura 5). Este efecto se ajustó por síntomas negativos, edad, género y dosis de risperidona/paliperidona. El análisis de sensibilidad, incluyendo las dosis de PP, encontró una interacción negativa significativa entre el tiempo y la dosis de mantenimiento de PP, sugiriendo que los pacientes que recibían dosis más altas de PP (≥ 100 mg) mostraban una menor mejora en la funcionalidad en comparación con los que eran tratados con dosis más bajas (figura 6). Los pacientes con mayores puntuaciones en PANSS negativa presentaban peor funcionalidad. Se muestran los resultados detallados en la tabla 9.

Tabla 9. Cambios longitudinales en la funcionalidad social (puntuaciones PSP).

Fixed effects	Model 1 (main analysis)					Model 2 (sensitivity analysis)				
	Estimate	SE	df	t	p	Estimate	SE	df	t	p
Time (visit)	3.11	0.66	48.71	4.70	<0.001	4.61	0.87	47.23	5.31	<0.001
Female gender	-1.34	4.56	23.44	-0.29	0.857	-1.04	4.11	22.27	-0.25	0.803
Age	-0.09	0.17	23.07	-0.53	0.604	-0.03	0.16	21.83	-0.195	0.847
Baseline PANSS Negative score	-1.62	0.36	23.13	-4.46	<0.001	-1.66	0.33	21.92	-5.07	<0.001
High PP dose (100 mg or higher vs lower doses)						-1.11	3.87	49.42	-0.29	0.776
Time * High PP dose						-3.21	1.26	47.60	-2.55	0.014

Figura 5. Cambios en la funcionalidad medida con la PSP tras los 6 meses del cambio de risperidona a PP.

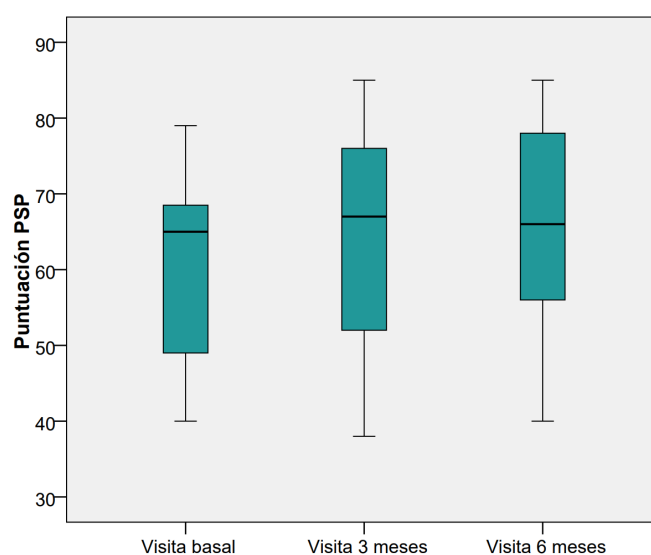
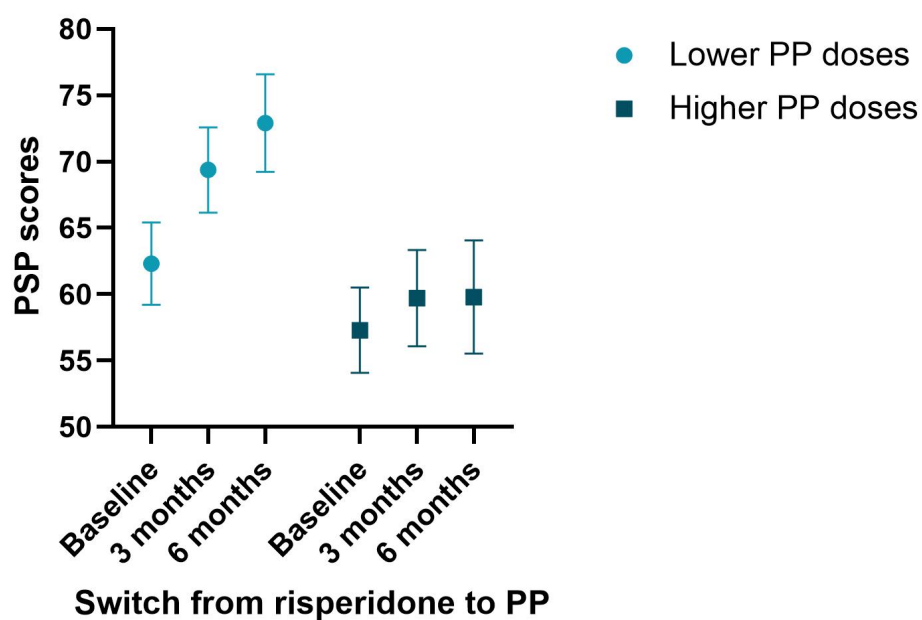


Figura 6. Cambios longitudinales de las puntuaciones de la PSP después del cambio de risperidona a PP.



Lower PP doses: 50 mg or 75 mg of PP; higher PP doses: 100 mg or higher doses of PP. Data are represented as the mean $\pm$ standard deviation.

Cambios en el rendimiento cognitivo

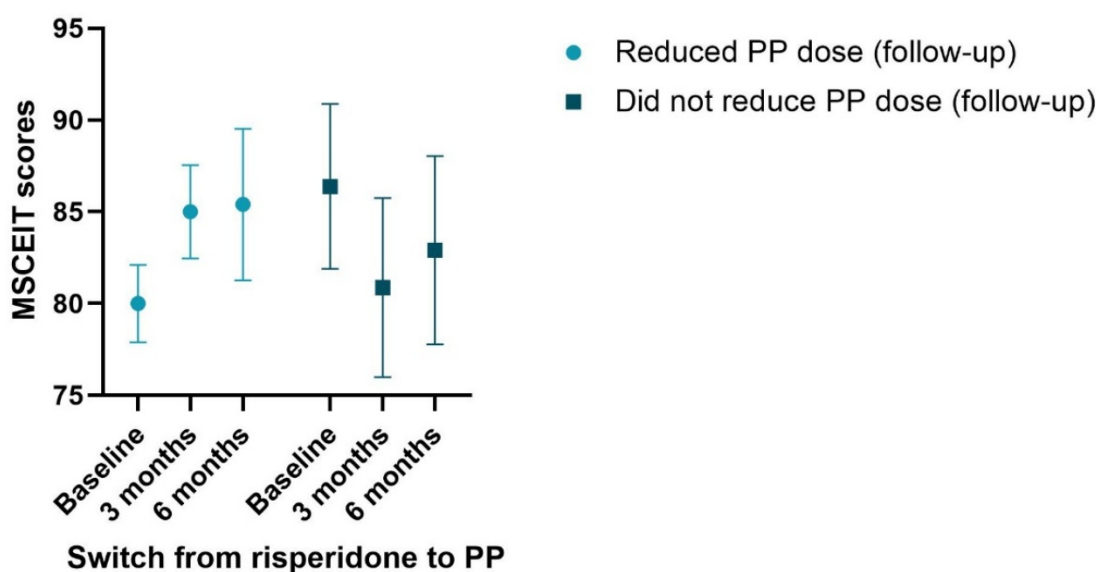
Se observó una mejora significativa en las habilidades cognitivas, mostrando los participantes una evolución favorable en 6 de las 10 tareas cognitivas de la MCCB, que corresponden a los dominios cognitivos de velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, memoria visual, razonamiento y resolución de problemas y atención y vigilancia (tabla 10).

Tabla 10. Cambios longitudinales en el funcionamiento cognitivo.

Cognitive task	Time (visit)		Female gender		Age		Education level		PANSS Negative score (baseline)	
	t	p	t	p	t	p	t	p	t	p
TMT	-3.75	<0.001	-0.50	0.623	2.22	0.037	-0.37	0.715	3.66	0.001
BACS-SC	4.38	<0.001	0.38	0.710	-1.78	0.089	1.09	0.288	-2.25	0.035
Fluency	1.38	0.174	-0.70	0.493	-0.09	0.927	1.13	0.270	-1.71	0.102
HVLT-R-T	-1.62	0.111	1.16	0.259	-1.04	0.309	1.24	0.229	-0.76	0.458
BVMT-R	2.58	0.013	-0.84	0.410	-2.48	0.021	1.40	0.176	0.05	0.964
WMS-III-SS	2.39	0.021	-1.19	0.244	-1.07	0.297	0.26	0.801	-2.56	0.018
LNS	0.61	0.548	-0.17	0.864	-0.86	0.400	1.25	0.226	-1.33	0.201
NAB Mazes	3.73	<0.001	-0.61	0.546	-1.32	0.200	-0.39	0.702	-1.83	0.081
CPT-IP	2.73	0.009	-0.08	0.936	0.03	0.978	0.44	0.662	-0.75	0.464
MSCEIT-ME	0.88	0.384	-0.45	0.659	-1.41	0.174	-0.76	0.456	-1.26	0.221

Los análisis de sensibilidad, en este caso, no mostraron diferencias en los cambios cognitivos a lo largo del tiempo según las dosis de PP. Sin embargo, con respecto a la reducción de la dosis de PP durante el seguimiento, se encontró una interacción significativa entre el tiempo y la dosis de PP para el dominio de cognición social. Como se ve en la figura 7, en aquellos pacientes con una reducción de la dosis de PP después del cambio se observaba una mejora en las puntuaciones del MSCEIT-ME a lo largo de tiempo, mientras que en aquellos pacientes sin reducción de la dosis se detectaba un empeoramiento en la cognición social.

Figura 7. Cambios longitudinales en la cognición social en pacientes con o sin reducción de las dosis de antipsicótico durante el periodo de seguimiento.



Todos los análisis cognitivos se ajustaron para síntomas negativos y sugerían que la mejora en habilidades cognitivas era independiente de la severidad de los síntomas negativos. Los resultados principales no variaron al repetir los análisis que evaluaban los cambios longitudinales en el rendimiento cognitivo ajustados por el tratamiento con benzodiacepinas.

4.2. Artículo original 2: Diferencias de género en los cambios en los niveles de prolactina y en la función sexual después del *switch* de risperidona a palmitato de paliperidona en la esquizofrenia

A todos los pacientes que se incluyeron para los análisis estadísticos, se les realizó una determinación de las concentraciones de prolactina en plasma y se evaluó el funcionamiento sexual mediante la escala ASEX.

Cambios en los niveles de prolactina

A los 6 meses del *switch* de risperidona a PP no se detectaron cambios significativos en las cifras de prolactina. Sin embargo, en las mujeres las concentraciones de prolactina se redujeron con un efecto tiempo significativo, pero sin efecto de la edad (tabla 11). En la figura 8 se observa la interacción entre sexo y tiempo. Como se puede ver en dicha figura, las mujeres tenían niveles de prolactina más elevados a lo largo de todo el seguimiento. En el caso de los hombres las concentraciones de prolactina se mantuvieron relativamente sin cambios, mientras que en las mujeres se observó una reducción.

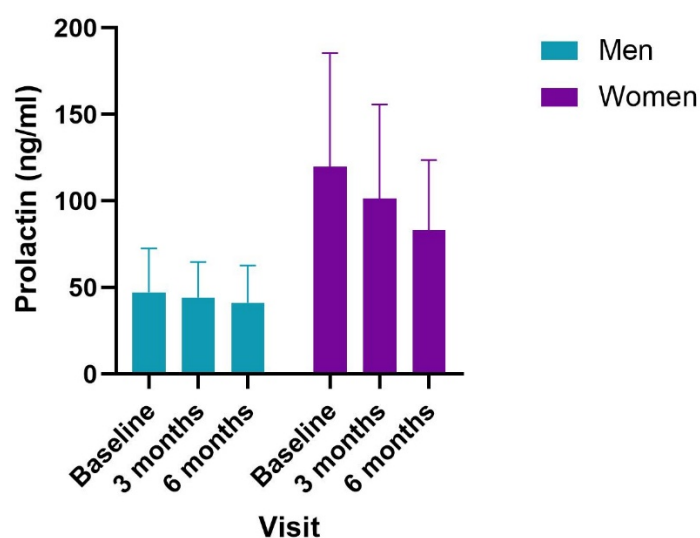
Las dosis de antipsicótico influían en los niveles de prolactina, de manera que las dosis superiores de antipsicóticos se asociaron a mayores concentraciones de prolactina (tabla 11).

No se detectaron diferencias significativas en las dosis de antipsicóticos entre hombres y mujeres a nivel basal (dosis de risperidona: 4.2 ± 2.4 en hombres vs. 5.3 ± 4.2 , $p=0.454$).

Tabla 11. Cambios longitudinales de las concentraciones de prolactina.

	Estimate	Std.Error	Df	T value	P value
Female sex	86.9	17.33	53.75	5.02	<0.001
Age	-0.81	0.57	55.62	1.42	0.16
Time	-4.40	5.84	48.69	-0.76	0.13
Risperidone equivalents	4.14	1.47	75.14	2.83	0.006
Time x age	0.06	0.17	49.12	0.36	0.72
Time x female sex	-11.89	5.48	48.79	-2.17	0.035

Figura 8. Cambios longitudinales de las concentraciones de prolactina después del *switch* de risperidona a PP.



Cambios en la función sexual

No se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones totales de la ASEX a los 6 meses del cambio (figura 9). La prevalencia de disfunción sexual clínica no fue estadísticamente significativa, aunque se detectó una reducción a los 6 meses (51.9% basal, 37 % a los 3 meses y 36.4% a los 6 meses) (figura 10).

Figura 9. Cambios longitudinales en las puntuaciones de la escala ASEX.

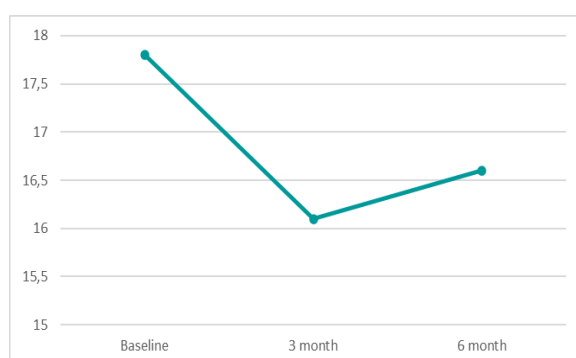
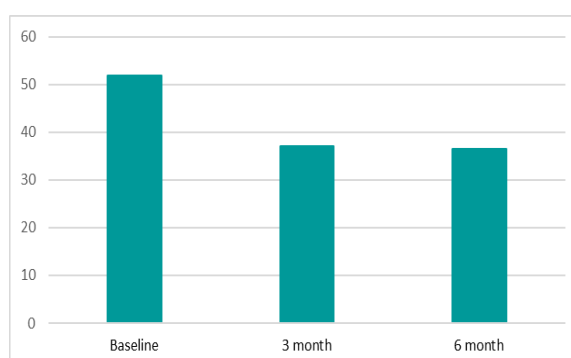


Figura 10. Cambios longitudinales en la disfunción sexual clínica (%).



5. DISCUSIÓN

En este trabajo de tesis se ha llevado a cabo un estudio con el objetivo de evaluar las implicaciones sobre aspectos clínicos (funcionalidad social y rendimiento cognitivo) y perfil de tolerabilidad (niveles de prolactina y funcionamiento sexual) del cambio de risperidona a PP en pacientes diagnosticados de esquizofrenia.

5.1. Impacto en la funcionalidad social y en el rendimiento cognitivo del cambio de risperidona a paliperidona palmitato

Nuestro estudio sugiere que el cambio de risperidona a PP en una muestra de 27 pacientes con esquizofrenia se asocia a mejoras en el funcionamiento social, observándose un resultado más favorable en aquellos pacientes que recibieron dosis menores de PP (50 mg o 75 mg) en comparación con aquellos que recibieron dosis igual o mayores de 100 mg. Este resultado es consistente con estudios previos que detectan beneficios en la funcionalidad social tras el cambio de risperidona u otros antipsicóticos a PP (Koshikawa et al., 2016; Schreiner et al., 2015), así como en estudios que también informan mejoras significativas en esta área tras la sustitución de risperidona por paliperidona en sus formulaciones orales (Gattaz et al., 2014; Kim et al., 2013). Resulta interesante destacar que este trabajo aporta nueva información sobre la mayor mejora en el funcionamiento social entre aquellos pacientes que recibieron dosis más bajas de PP. Sin embargo, debido al diseño del estudio (no aleatorizado, abierto y no controlado), es difícil determinar si la menor mejora en el funcionamiento social de los pacientes que recibieron dosis más altas de PP es secundaria a los efectos de la dosificación de PP o si podría indicar un fenotipo psicótico más grave que requiere dosis más altas de PP. De acuerdo con esta posibilidad, las puntuaciones iniciales de PSP fueron más bajas en los pacientes que recibían dosis mayores de PP comparado con aquellos que recibían dosis menores. Otra posible explicación es que las dosis más altas de PP puedan empeorar los síntomas negativos, lo que a su vez podría limitar la eficacia del fármaco en relación al funcionamiento social. Estudios anteriores centrados en el primer episodio de psicosis han informado una mejor recuperación funcional con una estrategia de reducción de dosis en comparación con el mantenimiento de dosis (Wunderink et al., 2013). La evidencia de una reducción en la dosis de antipsicóticos en pacientes estables con esquizofrenia crónica es escasa, con un ensayo clínico piloto reciente (Huhn et al., 2021)

que sugiere que podría ser una opción factible, aunque estos resultados deben confirmarse en ensayos más amplios. Se necesitan futuros ensayos clínicos aleatorizados que utilicen diferentes rangos de dosis de PP para confirmar nuestros hallazgos y explorar el beneficio potencial de dosis más bajas de PP sobre el funcionamiento social.

Otro resultado relevante obtenido en este estudio es la mejora de las habilidades cognitivas tras el cambio de risperidona a PP. Este hallazgo está en consonancia con estudios previos que informan mejoras cognitivas con el tratamiento con paliperidona (Kim et al., 2012; Noh et al., 2020; Suzuki et al., 2014; Takekita et al., 2016). Los estudios básicos de laboratorio también refuerzan un posible efecto neuroprotector de la paliperidona debido a una reducción de la actividad de la caspasa-3 y la protección contra la apoptosis (Gassó et al., 2012) y un aumento en la actividad del BDNF (Wu et al., 2018). En contraposición con el resultado del funcionamiento social, las dosis de PP no influyeron en los cambios longitudinales en las capacidades cognitivas, de modo que la mejora en el funcionamiento cognitivo no se relaciona con la dosis de PP. Todos los análisis cognitivos se ajustaron según los síntomas negativos, lo que sugiere que la mejora de las capacidades cognitivas es independiente de la gravedad de estos.

El mejor perfil cognitivo de la paliperidona en comparación con la risperidona podría explicarse en parte por las diferencias farmacodinámicas entre los dos fármacos. A diferencia de la risperidona, la paliperidona tiene una baja afinidad por los receptores muscarínicos, sin apenas efectos anticolinérgicos centrales o periféricos, lo que podría ser beneficioso para los efectos cognitivos (Álamo & López Muñoz, 2013). La paliperidona muestra una velocidad de disociación más rápida del receptor D2 (1 min) que la risperidona (27 min). Se ha sugerido que tiempos de disociación más rápidos de los receptores D2 de dopamina se adaptan mejor a la transmisión fisiológica de dopamina, con menos efectos extrapiramidales asociados con la modulación nigroestriatal y resultados cognitivos potencialmente beneficiosos (Álamo & López Muñoz, 2013).

Resulta relevante destacar que paralelamente a la mejora observada en el rendimiento cognitivo, también se observó una mayor mejora de la cognición social en aquellos pacientes con una reducción de la dosis de PP durante el seguimiento, no detectándose dicha mejora en los dominios neurocognitivos. Aunque investigaciones anteriores

encuentran que la reducción de la dosis del antipsicótico en pacientes con esquizofrenia se asocia con mejoras cognitivas (Singh et al., 2022; Takeuchi et al., 2013; Tani et al., 2020; Zhou et al., 2018), particularmente en dominios neurocognitivos que se ocupan de la velocidad de procesamiento (Singh et al., 2022; Takeuchi et al., 2013; Tani et al., 2020), memoria verbal y de trabajo (Takeuchi et al., 2013; Zhou et al., 2018) y atención (Singh et al., 2022), en nuestro estudio no detectamos una asociación entre la reducción de la dosis de antipsicótico y el rendimiento en los dominios neurocognitivos. Sin embargo, encontramos una mejora en las tareas cognitivas relacionadas con el funcionamiento social. Aunque la mayoría de los estudios previos se han centrado en dominios neurocognitivos, otros trabajos que también exploraron cambios en los dominios de la MATRICS tras la reducción en las dosis de antipsicóticos no informaron mejoras en la tarea MSCEIT-ME (Zhou et al., 2018) que es la destinada a evaluar la cognición social. La mayor mejora en la cognición social en los pacientes con una reducción de las dosis de PP durante el seguimiento es un hallazgo que se necesita replicar en un futuro, ya que faltan estudios que evalúen la cognición social.

Consideramos que la mejora en el funcionamiento social después del cambio podría explicarse parcialmente por una mejora en las capacidades cognitivas, ya que se sabe que el deterioro cognitivo es un predictor del funcionamiento social en la esquizofrenia (Cowman et al., 2021). Curiosamente, la cognición social es uno de los dominios cognitivos más fuertemente asociados con el funcionamiento social concurrente y a largo plazo (Cowman et al. 2021). Nuestros hallazgos resaltan la necesidad de estudiar si la reducción de dosis de los antipsicóticos en pacientes estables con esquizofrenia podría mejorar las capacidades de cognición social que a su vez mejoran el funcionamiento social. Esta hipótesis estaría de acuerdo con estudios previos que han informado tasas superiores de recuperación a largo plazo con estrategias de reducción de dosis de antipsicóticos en comparación con el mantenimiento de dosis (Wunderink et al., 2013).

Los resultados obtenidos en nuestro estudio nos hacen considerar una implicación a nivel clínico, planteándonos que en pacientes con esquizofrenia tratados con risperidona y con algún grado de deterioro cognitivo, el cambio a PP podría ser una estrategia terapéutica viable para mejorar el funcionamiento social y el rendimiento cognitivo.

5.2. Influencia en los niveles de prolactina y en la función sexual del cambio de risperidona a paliperidona palmitato

Otro foco de interés de nuestro estudio fueron algunos aspectos relacionados con la tolerabilidad del cambio de risperidona a PP. Observamos que las mujeres diagnosticadas de esquizofrenia en tratamiento con risperidona tenían niveles de prolactina más altos que los hombres, y durante el seguimiento estos niveles se mantenían más elevados. El límite superior de los niveles normales de prolactina suele ser un 30% mayor para las mujeres que para los hombres, por lo que la HPRL se definió como un nivel de prolactina sérica >410 mUI/L (~ 19.3 ng/ml) para los hombres, y un nivel de prolactina sérica >510 mUI /L (~ 24.1 ng/ml) para las mujeres (Lally et al., 2017). Nuestro hallazgo de niveles medios de prolactina sérica más altos en mujeres es consistente con la literatura previa sobre psicosis establecida (Bushe et al., 2008a) y sujetos con un primer episodio de psicosis (Schooler et al., 2005). Este resultado es esperable dado que las mujeres están preparadas para responder a la prolactina durante estados fisiológicos como el embarazo y la lactancia materna (Lally et al., 2017). Las concentraciones de prolactina en las mujeres experimentan modificaciones a lo largo del ciclo menstrual, y entre las mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas, con valores de prolactina más bajos en la postmenopausia (Tanner et al., 2011). En nuestra muestra, solo una mujer tenía menos de 40 años, echo que sugiere que la mayoría de mujeres de nuestro estudio eran peri/postmenopáusicas. La reducción de las concentraciones de prolactina después de cambiar a PP que se observa más claramente en las mujeres está de acuerdo con otros estudios que han sugerido diferencias de sexo en la relación entre el metabolismo de la risperidona y los niveles plasmáticos de prolactina en pacientes psiquiátricos (Suzuki et al., 2010). En el estudio de Suzuki y colaboradores (2010), encuentran una correlación positiva entre las concentraciones de 9-hidroxi-risperidona y prolactina en mujeres, pero no en hombres, lo que sugiere que el metabolismo de risperidona y paliperidona podría verse influenciado por el sexo. Otra posible explicación para las diferencias de sexo observadas podría ser la existencia de diferencias en la adherencia al tratamiento entre hombres y mujeres al inicio del estudio. Como la mala adherencia al tratamiento es más común en pacientes psiquiátricos masculinos que femeninos (Fleischhacker et al., 2003; Ochoa et al., 2012; Reichhart et al., 2010; Velligan

et al., 2009), podría ser que, si los hombres participantes tuvieran un peor cumplimiento de la risperidona oral al inicio del estudio, la reducción de las concentraciones de prolactina también podría ser menor que la de los participantes que cumplieron.

En relación a los resultados encontrados, nuestro estudio tiene varias implicaciones clínicas. Sugiere que la estrategia de cambiar risperidona a PP en mujeres con esquizofrenia e HPRL que reciben risperidona podría ser una opción antes de considerar otras estrategias que se han recomendado para mejorar la HPRL inducida por antipsicóticos, como agregar aripiprazol (Labad et al., 2020) o tratarla con un agonista dopaminérgico como la cabergolina (el agonismo D2 en la vía mesolímbica podría empeorar los síntomas psicóticos o desencadenar una recaída [Chang et al., 2008]). En un estudio previo de nuestro grupo realizado en pacientes con una psicosis temprana (Montalvo et al., 2013), los niveles de prolactina se redujeron después de cambiar de R-ILP a PP, aunque en este estudio previo no se evaluaron las diferencias de sexo. Nuestro estudio actual replica los hallazgos de Montalvo y colaboradores (2013) en una muestra de pacientes crónicos con esquizofrenia, lo que sugiere que cambiar de risperidona a PP podría ser útil en una población más amplia (tanto en psicosis temprana como en esquizofrenia crónica). Además, otros estudios también informan de una reducción de las concentraciones de prolactina después del *switch* de risperidona a paliperidona en personas de edad avanzada (Suzuki et al., 2013).

Estudios anteriores han postulado que la diferencia en la farmacocinética de risperidona y PP podría explicar la mayor reducción en los niveles de prolactina después del cambio. Dado que en nuestro estudio no determinamos los niveles de 9-hidroxi-risperidona antes y después del cambio, no sabemos si los cambios en los niveles de prolactina podrían explicarse por cambios en los niveles de 9-hidroxi-risperidona debido a un metabolismo diferente entre R-ILP y PP. Madaan y colaboradores (2011) sugirieron que la HPRL en pacientes tratados con R-ILP o PP está impulsada por la 9-hidroxi-risperidona y la mayor ocupación de D2 a nivel pituitario en comparación con el cuerpo estriado. Como ya se ha mencionado, Suzuki y colaboradores (2010) señalaron diferencias de sexo en la relación entre las concentraciones de 9-hidroxi-risperidona y prolactina. En nuestro estudio, no hubo diferencias de sexo en las dosis de risperidona y los análisis de regresión

lineal mixta se ajustaron para los equivalentes de risperidona, lo que sugiere que las diferencias de sexo son independientes de la dosis de antipsicótico.

En relación con la disfunción sexual, no encontramos mejoras en las puntuaciones totales de la ASEX tras el cambio. Aunque se observó una ligera reducción en la disfunción sexual clínicamente significativa, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Este resultado es consistente con un estudio previo de nuestro grupo (Montalvo et al., 2013), que no informó mejoras en la disfunción sexual después del cambio de R-ILP a PP. En nuestro estudio incluimos pacientes con esquizofrenia crónica que tenían una enfermedad de mayor duración y más síntomas negativos que los participantes del estudio de Montalvo y colaboradores (2013), dos variables que podrían contribuir a una peor respuesta en la disfunción sexual, ya que los síntomas negativos son factores de riesgo conocidos de esta condición (Liu et al., 2022).

En conclusión, dado que el cambio de risperidona a PP podría reducir las concentraciones de prolactina en mujeres con esquizofrenia, la estrategia de cambiar de risperidona a PP en mujeres con esquizofrenia e HPRL podría ser una opción terapéutica para mejorar las concentraciones de prolactina antes de considerar otras estrategias terapéuticas reductoras de esta hormona (p. ej., adición de aripiprazol, cambio a tratamiento con aripiprazol o añadir cabergolina).

6. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Es necesario mencionar algunas **limitaciones** específicas de los trabajos incluidos en la presente tesis.

La principal limitación de nuestro estudio es su diseño abierto, no aleatorizado y no controlado que da lugar a la posibilidad de sesgos de selección con respecto a la población a la que se le ofreció cambiar de risperidona a PP, así como en los análisis de las dosis de PP, que fueron decididas según la práctica clínica habitual.

Por otro lado, el tamaño relativamente pequeño de la muestra, con un 28.9% de los pacientes que no completaron el seguimiento, limita el poder estadístico para detectar pequeños cambios longitudinales en los resultados estudiados o para evaluar las diferencias de sexo en los cambios longitudinales, particularmente porque el número de mujeres en nuestro estudio fue bajo. Aunque la tasa de abandono de nuestro estudio podría considerarse sustancial (el 39.5% omitió al menos una evaluación de seguimiento), es importante mencionar que se han informado tasas de abandono similares en ensayos clínicos que incluyeron pacientes con esquizofrenia y seguimiento a un periodo de 6 meses (40% de abandonos en Kim et al., 2021; 30% de abandonos en Takekita et al., 2016). En tercer lugar, no evaluamos las concentraciones de risperidona o paliperidona en plasma, lo que podría ser útil para controlar posibles diferencias en el funcionamiento social durante la dosificación de PP.

Otra limitación derivada del pequeño número de mujeres incluidas en el estudio, es la dificultad para explorar muchos predictores clínicos de cambios de prolactina en función del sexo o realizar análisis estratificados por sexo para explorar cambios longitudinales en resultados categóricos (por ejemplo, disfunción sexual clínicamente significativa). La variabilidad de las concentraciones de prolactina a lo largo del ciclo menstrual se podría considerar también una limitación, dada la inclusión en nuestro estudio tanto de mujeres premenopáusicas como postmenopáusicas. Así mismo, teniendo en cuenta que 4 de 5 mujeres tenían más de 40 años, prevemos menos fluctuaciones en las concentraciones de prolactina en comparación con si fueren más jóvenes.

Sin embargo, hay algunas **fortalezas** que merecen ser mencionadas. Primero cabe destacar, que exploramos el cambio de risperidona a PP en pacientes con esquizofrenia reclutados de la práctica clínica habitual en condiciones pragmáticas, que estaban

recibiendo monoterapia antipsicótica con dosis estables durante un periodo mínimo de dos meses. En segundo lugar, incluimos un fenotipado extenso con la administración de escalas psicométricas y una batería cognitiva completa, aplicadas por el mismo evaluador en todos los pacientes y en las distintas visitas. En tercer lugar, el seguimiento de 6 meses nos permitió detectar cambios longitudinales en el funcionamiento social, el rendimiento cognitivo y ampliar la evidencia de estudios previos que habían utilizado períodos más cortos de seguimiento.

7. CONCLUSIONES

- 1) El cambio de risperidona a PP en pacientes con esquizofrenia se asocia con una mejora en el funcionamiento social, observándose un beneficio mayor en aquellos pacientes que reciben dosis más bajas de PP durante el seguimiento.
- 2) Los pacientes con esquizofrenia en los que se sustituye risperidona por PP presentan una mejora en el rendimiento cognitivo en tareas relacionadas con la velocidad de procesamiento, la memoria visual, la memoria de trabajo, el razonamiento y resolución de problemas, y la atención.
- 3) En pacientes con esquizofrenia, se ha observado que el cambio de risperidona a PP se asocia con una reducción de las concentraciones de prolactina en las mujeres, pero no en los hombres.
- 4) El *switch* de risperidona a PP en pacientes con esquizofrenia, no se relaciona con una mejoría en la funcionalidad sexual.
- 5) En mujeres con esquizofrenia e HPRL secundaria al tratamiento con risperidona, el cambio a PP podría ser una opción terapéutica para reducir las concentraciones de prolactina antes de considerarse otras estrategias reductoras de prolactina.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Abel, K. M., Drake, R., & Goldstein, J. M. (2010). Sex differences in schizophrenia. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*, 22(5), 417–428. <https://doi.org/10.3109/09540261.2010.515205>
- Addington, D., Addington, J., & Schissel, B. (1990). A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophrenia research*, 3(4), 247–251. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(90\)90005-r](https://doi.org/10.1016/0920-9964(90)90005-r)
- Álamo, C., López Muñoz, F. (2013). The pharmacological role and clinical applications of Antipsychotics' active metabolites: Paliperidone versus risperidone. *Clin. Exp. Pharmacol.* 3, 1–12. <https://doi.org/10.4172/2161-1459.1000117>
- Andreasen, N. C., Liu, D., Ziebell, S., Vora, A., & Ho, B. C. (2013). Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *The American journal of psychiatry*, 170(6), 609–615. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12050674>
- Angermeyer, M. C., Kühn, L., & Goldstein, J. M. (1990). Gender and the course of schizophrenia: differences in treated outcomes. *Schizophrenia bulletin*, 16(2), 293–307. <https://doi.org/10.1093/schbul/16.2.293>
- Apiquian, R., Elena Ulloa, R., Herrera-Estrella, M., Moreno-Gómez, A., Erosa, S., Contreras, V., & Nicolini, H. (2009). Validity of the Spanish version of the Personal and Social Performance scale in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 112(1-3), 181–186. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.028>
- Arakawa, R., Okumura, M., Ito, H., Takano, A., Takahashi, H., Takano, H., Maeda, J., Okubo, Y., & Suhara, T. (2010). Positron emission tomography measurement of dopamine D₂ receptor occupancy in the pituitary and cerebral cortex: relation to antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(9), 1131–1137. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04307yel>
- Armario, A., Marti, O., Molina, T., de Pablo, J., & Valdes, M. (1996). Acute stress markers in humans: response of plasma glucose, cortisol and prolactin to two examinations differing in the anxiety they provoke. *Psychoneuroendocrinology*, 21(1), 17–24. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(95\)00048-8](https://doi.org/10.1016/0306-4530(95)00048-8)

- Aston, J., Rechsteiner, E., Bull, N., Borgwardt, S., Gschwandtner, U., & Riecher-Rössler, A. (2010). Hyperprolactinaemia in early psychosis-not only due to antipsychotics. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 34(7), 1342–1344. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.02.019>
- Bala, A., Łojek, E., & Marchel, A. (2016). Cognitive functioning of patients with a PRL-secreting pituitary adenoma: A preliminary report. *Neurology*, 86(8), 731–734. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002252>
- Baloush-Kleinman, V., Levine, S. Z., Roe, D., Shnitt, D., Weizman, A., & Poyurovsky, M. (2011). Adherence to antipsychotic drug treatment in early-episode schizophrenia: a six-month naturalistic follow-up study. *Schizophrenia research*, 130(1-3), 176–181. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.04.030>
- Barbero, J. D., Gutiérrez-Zotes, A., Montalvo, I., Creus, M., Cabezas, Á., Solé, M., Algora, M. J., Garcia-Parés, G., Vilella, E., & Labad, J. (2015). Free thyroxine levels are associated with cognitive abilities in subjects with early psychosis. *Schizophrenia research*, 166(1-3), 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.04.030>
- Begemann, M. J., Dekker, C. F., van Lunenburg, M., & Sommer, I. E. (2012). Estrogen augmentation in schizophrenia: a quantitative review of current evidence. *Schizophrenia research*, 141(2-3), 179-184. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.08.016>
- Ben-Jonathan, N., & Hnasko, R. (2001). Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocrine reviews*, 22(6), 724–763. <https://doi.org/10.1210/edrv.22.6.0451>
- Ben-Jonathan, N., Mershon, J. L., Allen, D. L., & Steinmetz, R. W. (1996). Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocrine reviews*, 17(6), 639–669. <https://doi.org/10.1210/edrv-17-6-639>
- Bilder, R. M., Goldman, R. S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J. A., Pappadopulos, E., Willson, D. F., Alvir, J. M., Woerner, M. G., Geisler, S., Kane, J. M., & Lieberman, J. A. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *The American journal of psychiatry*, 157(4), 549–559. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.4.549>

- Bole-Feysot, C., Goffin, V., Edery, M., Binart, N., & Kelly, P. A. (1998). Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocrine reviews*, 19(3), 225–268. <https://doi.org/10.1210/edrv.19.3.0334>
- Bora, E., & Murray, R. M. (2014). Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophrenia bulletin*, 40(4), 744–755. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt085>
- Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2006). Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2(4), 531–536. <https://doi.org/10.2147/nedt.2006.2.4.531>
- Bratek, A., Koźmin-Burzyńska, A., Krysta, K., Cierpka-Wiszniewska, K., & Krupka-Matuszczyk, I. (2015). Effects of hormones on cognition in schizophrenic male patients--preliminary results. *Psychiatria Danubina*, 27 Suppl 1, S261–S265.
- Buchanan, R. W., Davis, M., Goff, D., Green, M. F., Keefe, R. S., Leon, A. C., Nuechterlein, K. H., Laughren, T., Levin, R., Stover, E., Fenton, W., & Marder, S. R. (2005). A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 31(1), 5–19. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi020>
- Buchanan, R. W., Keefe, R. S., Umbricht, D., Green, M. F., Laughren, T., & Marder, S. R. (2011). The FDA-NIMH-MATRICES guidelines for clinical trial design of cognitive-enhancing drugs: what do we know 5 years later? *Schizophrenia bulletin*, 37(6), 1209–1217. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq038>
- Büschen, J., Berger, G. E., Borgwardt, S. J., Aston, J., Gschwandtner, U., Pflueger, M. O., Kuster, P., Radü, E. W., Stieglitz, R. D., & Riecher-Rössler, A. (2011). Pituitary volume increase during emerging psychosis. *Schizophrenia research*, 125(1), 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.09.022>

- Bushe, C., Shaw, M., & Peveler, R. C. (2008). A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 22(2 Suppl), 46–55. <https://doi.org/10.1177/0269881107088435>
- Capozzi, A., Scambia, G., Pontecorvi, A., & Lello, S. (2015). Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 31(7), 506–510. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1017810>
- Carpenter, W. T., & Gold, J. M. (2002). Another view of therapy for cognition in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 51(12), 969–971. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01399-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01399-9)
- Carrión, R. E., McLaughlin, D., Goldberg, T. E., Auther, A. M., Olsen, R. H., Olvet, D. M., Correll, C. U., & Cornblatt, B. A. (2013). Prediction of functional outcome in individuals at clinical high risk for psychosis. *JAMA psychiatry*, 70(11), 1133–1142. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1909>
- Castanho, T. C., Moreira, P. S., Portugal-Nunes, C., Novais, A., Costa, P. S., Palha, J. A., Sousa, N., & Santos, N. C. (2014). The role of sex and sex-related hormones in cognition, mood and well-being in older men and women. *Biological psychology*, 103, 158–166. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.08.015>
- Celec, P., Ostatníková, D., & Hodosy, J. (2015). On the effects of testosterone on brain behavioral functions. *Frontiers in neuroscience*, 9, 12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00012>
- Chahal, J., & Schlechte, J. (2008). Hyperprolactinemia. *Pituitary*, 11(2), 141–146. <https://doi.org/10.1007/s11102-008-0107-5>
- Chang, S. C., Chen, C. H., & Lu, M. L. (2008). Cabergoline-induced psychotic exacerbation in schizophrenic patients. *General hospital psychiatry*, 30(4), 378–380. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2007.11.002>
- Chue, P., & Emsley, R. (2007). Long-acting formulations of atypical antipsychotics: time to reconsider when to introduce depot antipsychotics. *CNS drugs*, 21(6), 441–448. <https://doi.org/10.2165/00023210-200721060-00001>

Clemett, D., & Spencer, C. M. (2000). Raloxifene: a review of its use in postmenopausal osteoporosis. *Drugs*, 60(2), 379–411. <https://doi.org/10.2165/00003495-200060020-00013>

Cookson, J., Hodgson, R., & Wildgust, H. J. (2012). Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 26(5 Suppl), 42–51. <https://doi.org/10.1177/0269881112442016>

Corena-McLeod M. (2015). Comparative Pharmacology of Risperidone and Paliperidone. *Drugs in R&D*, 15(2), 163–174. <https://doi.org/10.1007/s40268-015-0092-x>

Cowman, M., Holleran, L., Lonergan, E., O'Connor, K., Birchwood, M., & Donohoe, G. (2021). Cognitive Predictors of Social and Occupational Functioning in Early Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis of Cross-Sectional and Longitudinal Data. *Schizophrenia bulletin*, 47(5), 1243–1253. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab033>

Craddock, M., Asherson, P., Owen, M. J., Williams, J., McGuffin, P., & Farmer, A. E. (1996). Concurrent validity of the OPCRIT diagnostic system. Comparison of OPCRIT diagnoses with consensus best-estimate lifetime diagnoses. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 169(1), 58–63. <https://doi.org/10.1192/bjp.169.1.58>

Crépin, A., Bidaux, G., Vanden-Abeelee, F., Dewailly, E., Goffin, V., Prevarskaya, N., & Slomianny, C. (2007). Prolactin stimulates prostate cell proliferation by increasing endoplasmic reticulum content due to SERCA 2b over-expression. *The Biochemical journal*, 401(1), 49–55. <https://doi.org/10.1042/BJ20060870>

Cutler A. J. (2003). Sexual dysfunction and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology*, 28 Suppl 1, 69–82. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(02\)00113-0](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(02)00113-0)

Cuzick, J., Sestak, I., Bonanni, B., Costantino, J. P., Cummings, S., DeCensi, A., Dowsett, M., Forbes, J. F., Ford, L., LaCroix, A. Z., Mershon, J., Mitlak, B. H., Powles, T., Veronesi, U., Vogel, V., Wickerham, D. L., & SERM Chemoprevention of Breast Cancer Overview Group (2013). Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer:

an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet (London, England)*, 381(9880), 1827–1834. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60140-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60140-3)

Davidson, M., Galderisi, S., Weiser, M., Werbeloff, N., Fleischhacker, W. W., Keefe, R. S., Boter, H., Keet, I. P., Prelipceanu, D., Rybakowski, J. K., Libiger, J., Hummer, M., Dollfus, S., López-Ibor, J. J., Hranov, L. G., Gaebel, W., Peuskens, J., Lindefors, N., Riecher-Rössler, A., & Kahn, R. S. (2009). Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *The American journal of psychiatry*, 166(6), 675–682. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08060806>

De Bellis, A., Bizzarro, A., & Bellastella, A. (2008). Chapter 4 Role of Prolactin in Autoimmune Diseases. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases*. [https://doi.org/10.1016/S1571-5078\(07\)00204-8](https://doi.org/10.1016/S1571-5078(07)00204-8)

Désaméricq, G., Schurhoff, F., Meary, A., Szöke, A., Macquin-Mavier, I., Bachoud-Lévi, A. C., & Maison, P. (2014). Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis. *European journal of clinical pharmacology*, 70(2), 127–134. <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1600-y>

Fang, J., Bourin, M., & Baker, G. B. (1999). Metabolism of risperidone to 9-hydroxyrisperidone by human cytochromes P450 2D6 and 3A4. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 359(2), 147–151. <https://doi.org/10.1007/pl00005334>

Farrar, D., Tuffnell, D., Neill, J., Scally, A., & Marshall, K. (2014). Assessment of cognitive function across pregnancy using CANTAB: a longitudinal study. *Brain and cognition*, 84(1), 76–84. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2013.11.003>

Fett, A. K., Viechtbauer, W., Dominguez, M. D., Penn, D. L., van Os, J., & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 35(3), 573–588. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.001>

Fleischhacker, W. W., Oehl, M. A., & Hummer, M. (2003). Factors influencing compliance in schizophrenia patients. *The Journal of clinical psychiatry*, 64 Suppl 16, 10–13

- Fonda, S. J., Bertrand, R., O'Donnell, A., Longcope, C., & McKinlay, J. B. (2005). Age, hormones, and cognitive functioning among middle-aged and elderly men: cross-sectional evidence from the Massachusetts Male Aging Study. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 60(3), 385–390. <https://doi.org/10.1093/gerona/60.3.385>
- Friedman, J. I., Harvey, P. D., Coleman, T., Moriarty, P. J., Bowie, C., Parrella, M., White, L., Adler, D., & Davis, K. L. (2001). Six-year follow-up study of cognitive and functional status across the lifespan in schizophrenia: a comparison with Alzheimer's disease and normal aging. *The American journal of psychiatry*, 158(9), 1441–1448
- Fusar-Poli, P., Deste, G., Smieskova, R., Barlati, S., Yung, A. R., Howes, O., Stieglitz, R. D., Vita, A., McGuire, P., & Borgwardt, S. (2012). Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Archives of general psychiatry*, 69(6), 562–571. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1592>
- Gahr, M., Kölle, M. A., Schönfeldt-Lecuona, C., Lepping, P., & Freudenmann, R. W. (2011). Paliperidone extended-release: does it have a place in antipsychotic therapy? *Drug design, development and therapy*, 5, 125–146. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S17266>
- Garcia-Rizo, C., Fernandez-Egea, E., Oliveira, C., Justicia, A., Parellada, E., Bernardo, M., & Kirkpatrick, B. (2012). Prolactin concentrations in newly diagnosed, antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis. *Schizophrenia research*, 134(1), 16–19. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.07.025>
- Gardner, D. M., Murphy, A. L., O'Donnell, H., Centorrino, F., & Baldessarini, R. J. (2010). International consensus study of antipsychotic dosing. *The American journal of psychiatry*, 167(6), 686–693. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09060802>
- Garner, B., Pariante, C. M., Wood, S. J., Velakoulis, D., Phillips, L., Soulsby, B., Brewer, W. J., Smith, D. J., Dazzan, P., Berger, G. E., Yung, A. R., van den Buuse, M., Murray, R., McGorry, P. D., & Pantelis, C. (2005). Pituitary volume predicts future transition to psychosis in individuals at ultra-high risk of developing psychosis. *Biological psychiatry*, 58(5), 417–423. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.04.018>

- Gassó, P., Mas, S., Molina, O., Bernardo, M., Lafuente, A., & Parellada, E. (2012). Neurotoxic/neuroprotective activity of haloperidol, risperidone and paliperidone in neuroblastoma cells. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 36(1), 71–77. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.08.010>
- Gattaz, W. F., Campos, J. A., Lacerda, A. L., Henna, E., Ruschel, S. I., Bressan, R. A., de Oliveira, I. R., Rocha, F. L., Grabowski, H. M., Sacomani, E., Jr, Louzã, M. R., Quevedo, J., Elkis, H., Zorzetto Filho, D., Périco, C.deA., Lawson, F. L., & Appolinário, J. C. (2014). Switching from oral risperidone to flexibly dosed oral paliperidone extended-release: core symptoms, satisfaction, and quality of life in patients with stable but symptomatic schizophrenia: the RISPALI study. *Current medical research and opinion*, 30(4), 695–709. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.869201>
- Gebreegziabhere, Y., Habatmu, K., Mihretu, A., Cella, M., & Alem, A. (2022). Cognitive impairment in people with schizophrenia: an umbrella review. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 272(7), 1139–1155. <https://doi.org/10.1007/s00406-022-01416-6>
- Girard, R., Météreau, E., Thomas, J., Pugeat, M., Qu, C., & Dreher, J. C. (2017). Hormone therapy at early post-menopause increases cognitive control-related prefrontal activity. *Scientific reports*, 7, 44917. <https://doi.org/10.1038/srep44917>
- Gogos, A., Sbisá, A. M., Sun, J., Gibbons, A., Udawela, M., & Dean, B. (2015). A Role for Estrogen in Schizophrenia: Clinical and Preclinical Findings. *International journal of endocrinology*, 2015, 615356. <https://doi.org/10.1155/2015/615356>
- Gold, J. M., Queern, C., Iannone, V. N., & Buchanan, R. W. (1999). Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status as a screening test in schizophrenia I: sensitivity, reliability, and validity. *The American journal of psychiatry*, 156(12), 1944–1950. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.12.1944>
- González-Blanco, L., Greenhalgh, A. M. D., Garcia-Rizo, C., Fernandez-Egea, E., Miller, B. J., & Kirkpatrick, B. (2016). Prolactin concentrations in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia and related disorders: A meta-analysis. *Schizophrenia research*, 174(1-3), 156–160. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.03.018>

Green M. F. (2006). Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 67 Suppl 9, 3–42

Green, M. F., & Harvey, P. D. (2014). Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophrenia research. Cognition*, 1(1), e1–e9. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2014.02.001>

Green, M. F., & Nuechterlein, K. H. (1999). Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? *Schizophrenia bulletin*, 25(2), 309–319. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033380>

Green, M. F., Kern, R. S., & Heaton, R. K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophrenia research*, 72(1), 41–51. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.009>

Green, M. F., Nuechterlein, K. H., Gold, J. M., Barch, D. M., Cohen, J., Essock, S., Fenton, W. S., Frese, F., Goldberg, T. E., Heaton, R. K., Keefe, R. S., Kern, R. S., Kraemer, H., Stover, E., Weinberger, D. R., Zalcman, S., & Marder, S. R. (2004). Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biological psychiatry*, 56(5), 301–307. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.06.023>

Gruszka, A., Ren, S. G., Dong, J., Culler, M. D., & Melmed, S. (2007). Regulation of growth hormone and prolactin gene expression and secretion by chimeric somatostatin-dopamine molecules. *Endocrinology*, 148(12), 6107–6114. <https://doi.org/10.1210/en.2007-03>

Guo, X., Zhai, J., Wei, Q., Twamley, E. W., Jin, H., Fang, M., Hu, M., Zhao, J., & Early-stage Schizophrenia Outcome Study (ESOS) Investigators (2011). Neurocognitive effects of first- and second-generation antipsychotic drugs in early-stage schizophrenia: a naturalistic 12-month follow-up study. *Neuroscience letters*, 503(2), 141–146. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.08.027>

Haddad, P. M., & Wieck, A. (2004). Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs*, 64(20), 2291–2314. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464200-00003>

Haddad, P. M., Brain, C., & Scott, J. (2014). Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient related outcome measures*, 5, 43–62. <https://doi.org/10.2147/PROM.S42735>

Häfner, H., & an der Heiden, W. (1999). The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: the ABC and WHO studies. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 249 Suppl 4, 14–26. <https://doi.org/10.1007/pl00014180>

Häfner, H., Behrens, S., De Vry, J., & Gattaz, W. F. (1991). Oestradiol enhances the vulnerability threshold for schizophrenia in women by an early effect on dopaminergic neurotransmission. Evidence from an epidemiological study and from animal experiments. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 241(1), 65–68. <https://doi.org/10.1007/BF02193758>

Halbreich, U., & Kahn, L. S. (2003). Hyperprolactinemia and schizophrenia: mechanisms and clinical aspects. *Journal of psychiatric practice*, 9(5), 344–353. <https://doi.org/10.1097/00131746-200309000-00003>

Halbreich, U., Kinon, B. J., Gilmore, J. A., & Kahn, L. S. (2003). Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology*, 28 Suppl 1, 53–67. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(02\)00112-9](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(02)00112-9)

Hamson, D. K., Roes, M. M., & Galea, L. A. (2016). Sex Hormones and Cognition: Neuroendocrine Influences on Memory and Learning. *Comprehensive Physiology*, 6(3), 1295–1337. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150031>

Harvey, P. D., & Keefe, R. S. (2001). Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *The American journal of psychiatry*, 158(2), 176–184. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.2.176>

Harvey, P. D., Rabinowitz, J., Eerdeken, M., & Davidson, M. (2005). Treatment of cognitive impairment in early psychosis: a comparison of risperidone and haloperidol in a large long-term trial. *The American journal of psychiatry*, 162(10), 1888–1895. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.10.1888>

- Harvey, P. W., Everett, D. J., & Springall, C. J. (2006). Hyperprolactinaemia as an adverse effect in regulatory and clinical toxicology: role in breast and prostate cancer. *Human & experimental toxicology*, 25(7), 395–404. <https://doi.org/10.1191/0960327106ht643oa>
- Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12(3), 426–445. <https://doi.org/10.1037//0894-4105.12.3.426>
- Hellewell, J. S., & Gerlach, J. E. (2000). Opportunities and challenges presented by the new generation antipsychotics. *International journal of psychiatry in clinical practice*, 4(1), 53–61. <https://doi.org/10.1080/13651500050518505>
- Henry, J. F., & Sherwin, B. B. (2012). Hormones and cognitive functioning during late pregnancy and postpartum: a longitudinal study. *Behavioral neuroscience*, 126(1), 73–85. <https://doi.org/10.1037/a0025540>
- Hill, S. K., Bishop, J. R., Palumbo, D., & Sweeney, J. A. (2010). Effect of second-generation antipsychotics on cognition: current issues and future challenges. *Expert review of neurotherapeutics*, 10(1), 43–57. <https://doi.org/10.1586/ern.09.143>
- Hoff, A. L., Wieneke, M., Faustman, W. O., Horon, R., Sakuma, M., Blankfeld, H., Espinoza, S., & DeLisi, L. E. (1998). Sex differences in neuropsychological functioning of first-episode and chronically ill schizophrenic patients. *The American journal of psychiatry*, 155(10), 1437–1439. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.10.1437>
- Hori, H., Yoshimura, R., Katsuki, A., Sugita, A. I., Atake, K., & Nakamura, J. (2013). Switching to antipsychotic monotherapy can improve attention and processing speed, and social activity in chronic schizophrenia patients. *Journal of psychiatric research*, 47(12), 1843–1848. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.08.024>
- Horseman, N. D., & Gregerson, K. A. (2013). Prolactin actions. *Journal of molecular endocrinology*, 52(1), R95–R106. <https://doi.org/10.1530/JME-13-0220>
- Howes, O. D., & Murray, R. M. (2014). Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet (London, England)*, 383(9929), 1677–1687. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62036-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62036-X)

Huerta-Ramos, E., Iniesta, R., Ochoa, S., Cobo, J., Miquel, E., Roca, M., Serrano-Blanco, A., Teba, F., & Usall, J. (2014). Effects of raloxifene on cognition in postmenopausal women with schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 24(2), 223–231.

<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.11.012>

Huhn, M., Leucht, C., Rothe, P., Dold, M., Heres, S., Bornschein, S., Schneider-Axmann, T., Hasan, A., & Leucht, S. (2021). Reducing antipsychotic drugs in stable patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized controlled pilot trial. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 271(2), 293–302.

<https://doi.org/10.1007/s00406-020-01109-y>

Husa, A. P., Rannikko, I., Moilanen, J., Haapea, M., Murray, G. K., Barnett, J., Jones, P. B., Isohanni, M., Koponen, H., Miettunen, J., & Jääskeläinen, E. (2014). Lifetime use of antipsychotic medication and its relation to change of verbal learning and memory in midlife schizophrenia - An observational 9-year follow-up study. *Schizophrenia research*, 158(1-3), 134–141. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.035>

Inder, W. J., & Castle, D. (2011). Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 45(10), 830–837.

<https://doi.org/10.3109/00048674.2011.589044>

Jablensky A. (1997). The 100-year epidemiology of schizophrenia. *Schizophrenia research*, 28(2-3), 111–125. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(97\)85354-6](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(97)85354-6)

Johnsen, E., Kroken, R. A., Abaza, M., Olberg, H., & Jørgensen, H. A. (2008). Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a cross-sectional survey. *Journal of clinical psychopharmacology*, 28(6), 686–690. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31818ba5d8>

Kadakia, A., Fan, Q., Shepherd, J., Bailey, H., Dembek, C., Walker, C., & Williams, G. R. (2022). Point-in-time survey of healthcare resource utilization, employment, quality of life and caregiver status by disease severity in patients with schizophrenia in the US. *Current medical research and opinion*, 38(3), 469–478.

<https://doi.org/10.1080/03007995.2021.2007690>

Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D., O'Donovan, M., Correll, C. U., Kane, J. M., van Os, J., & Insel, T. R. (2015). Schizophrenia. *Nature reviews. Disease primers*, 1, 15067. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>

Kaneda, Y., Sumiyoshi, T., Keefe, R., Ishimoto, Y., Numata, S., & Ohmori, T. (2007). Brief assessment of cognition in schizophrenia: validation of the Japanese version. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 61(6), 602–609. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2007.01725.x>

Kapur, S., Zipursky, R., Jones, C., Remington, G., & Houle, S. (2000). Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 157(4), 514–520. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.4.514>

Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 13(2), 261–276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>

Keefe, R. S., & Fenton, W. S. (2007). How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophrenia bulletin*, 33(4), 912–920. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm046>

Keefe, R. S., Bilder, R. M., Davis, S. M., Harvey, P. D., Palmer, B. W., Gold, J. M., Meltzer, H. Y., Green, M. F., Capuano, G., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., Davis, C. E., Hsiao, J. K., Lieberman, J. A., CATIE Investigators, & Neurocognitive Working Group (2007). Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Archives of general psychiatry*, 64(6), 633–647. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.6.633>

Keefe, R. S., Eesley, C. E., & Poe, M. P. (2005). Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 57(6), 688–691. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.003>

Keefe, R. S., Seidman, L. J., Christensen, B. K., Hamer, R. M., Sharma, T., Sitskoorn, M. M., Lewine, R. R., Yurgelun-Todd, D. A., Gur, R. C., Tohen, M., Tollefson, G. D., Sanger, T. M.,

& Lieberman, J. A. (2004). Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *The American journal of psychiatry*, 161(6), 985–995. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.6.985>

Keefe, R. S., Silva, S. G., Perkins, D. O., & Lieberman, J. A. (1999). The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*, 25(2), 201–222. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033374>

Keefe, R. S., Sweeney, J. A., Gu, H., Hamer, R. M., Perkins, D. O., McEvoy, J. P., & Lieberman, J. A. (2007). Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *The American journal of psychiatry*, 164(7), 1061–1071. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.7.1061>

Kianimehr, G., Fatehi, F., Hashempoor, S., Khodaei-Ardakani, M. R., Rezaei, F., Nazari, A., Kashani, L., & Akhondzadeh, S. (2014). Raloxifene adjunctive therapy for postmenopausal women suffering from chronic schizophrenia: a randomized double-blind and placebo controlled trial. *Daru : journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences*, 22(1), 55. <https://doi.org/10.1186/2008-2231-22-55>

Kim, E. Y., Chang, S. M., Shim, J. C., Joo, E. J., Kim, J. J., Kim, Y. S., & Ahn, Y. M. (2013). Long-term effectiveness of flexibly dosed paliperidone extended-release: comparison among patients with schizophrenia switching from risperidone and other antipsychotic agents. *Current medical research and opinion*, 29(10), 1231–1240. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.816277>

Kim, S. W., Chung, Y. C., Lee, Y. H., Lee, J. H., Kim, S. Y., Bae, K. Y., Kim, J. M., Shin, I. S., & Yoon, J. S. (2012). Paliperidone ER versus risperidone for neurocognitive function in patients with schizophrenia: a randomized, open-label, controlled trial. *International clinical psychopharmacology*, 27(5), 267–274. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e328356acad>

Kim, S., Kim, S., Koh, M., Choi, G., Kim, J. J., Paik, I. H., Kim, S. H., Choi, Y. S., Lee, Y., Suh, J., Takeuchi, H., Uchida, H., & Kim, E. (2021). Effects of Long-Acting Injectable

Paliperidone Palmitate on Clinical and Functional Outcomes in Patients with Schizophrenia Based on Illness Duration. *The Journal of clinical psychiatry*, 82(1), 20m13446. <https://doi.org/10.4088/JCP.20m13446>

Kirson, N. Y., Weiden, P. J., Yermakov, S., Huang, W., Samuelson, T., Offord, S. J., Greenberg, P. E., & Wong, B. J. (2013). Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *The Journal of clinical psychiatry*, 74(6), 568–575. <https://doi.org/10.4088/JCP.12r08167>

Kishimoto, T., De Hert, M., Carlson, H. E., Manu, P., & Correll, C. U. (2012). Osteoporosis and fracture risk in people with schizophrenia. *Current opinion in psychiatry*, 25(5), 415–429. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328>

Kitajima, R., Miyamoto, S., Tenjin, T., Ojima, K., Ogino, S., Miyake, N., Fujiwara, K., Funamoto, Y., Arai, J., Tsukahara, S., Ito, Y., Tadokoro, M., Anai, K., Kaneda, Y., & Yamaguchi, N. (2012). Effects of tapering of long-term benzodiazepines on cognitive function in patients with schizophrenia receiving a second-generation antipsychotic. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 36(2), 300–306. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.11.008>

Kitchen, H., Rofail, D., Heron, L., & Sacco, P. (2012). Cognitive impairment associated with schizophrenia: a review of the humanistic burden. *Advances in therapy*, 29(2), 148–162. <https://doi.org/10.1007/s12325-012-0001-4>

Koshikawa, Y., Takekita, Y., Kato, M., Sakai, S., Onohara, A., Sunada, N., Nishida, K., Yoshimura, M., Fabbri, C., Serretti, A., & Kinoshita, T. (2016). The Comparative Effects of Risperidone Long-Acting Injection and Paliperidone Palmitate on Social Functioning in Schizophrenia: A 6-Month, Open-Label, Randomized Controlled Pilot Trial. *Neuropsychobiology*, 73(1), 35–42. <https://doi.org/10.1159/000442209>

Krysiak, R., Kędzia, A., & Okopień, B. (2012). Unfavorable effects of hyperprolactinemia in autoimmune endocrine disorders. *Neuro endocrinology letters*, 33(3), 298–300.

Kulkarni, J., de Castella, A., Fitzgerald, P. B., Gurvich, C. T., Bailey, M., Bartholomeusz, C., & Burger, H. (2008). Estrogen in severe mental illness: a potential new treatment

approach. *Archives of general psychiatry*, 65(8), 955–960.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.8.955>

Kulkarni, J., de Castella, A., Headey, B., Marston, N., Sinclair, K., Lee, S., Gurvich, C., Fitzgerald, P. B., & Burger, H. (2011). Estrogens and men with schizophrenia: is there a case for adjunctive therapy? *Schizophrenia research*, 125(2-3), 278–283.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.10.009>

Kulkarni, J., de Castella, A., Smith, D., Taffe, J., Keks, N., & Copolov, D. (1996). A clinical trial of the effects of estrogen in acutely psychotic women. *Schizophrenia research*, 20(3), 247–252. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(96\)82949-5](https://doi.org/10.1016/0920-9964(96)82949-5)

Kulkarni, J., Gavrilidis, E., Wang, W., Worsley, R., Fitzgerald, P. B., Gurvich, C., Van Rheenen, T., Berk, M., & Burger, H. (2015). Estradiol for treatment-resistant schizophrenia: a large-scale randomized-controlled trial in women of child-bearing age. *Molecular psychiatry*, 20(6), 695–702. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.33>

Kulkarni, J., Gurvich, C., Lee, S. J., Gilbert, H., Gavrilidis, E., de Castella, A., Berk, M., Dodd, S., Fitzgerald, P. B., & Davis, S. R. (2010). Piloting the effective therapeutic dose of adjunctive selective estrogen receptor modulator treatment in postmenopausal women with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 35(8), 1142–1147.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.01.014>

Labad J. (2019). The role of cortisol and prolactin in the pathogenesis and clinical expression of psychotic disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 102, 24–36.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.11.028>

Labad, J., Montalvo, I., González-Rodríguez, A., García-Rizo, C., Crespo-Facorro, B., Monreal, J. A., & Palao, D. (2020). Pharmacological treatment strategies for lowering prolactin in people with a psychotic disorder and hyperprolactinaemia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia research*, 222, 88–96.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.04.031>

Labad, J., Stojanovic-Pérez, A., Montalvo, I., Solé, M., Cabezas, Á., Ortega, L., Moreno, I., Vilella, E., Martorell, L., Reynolds, R. M., & Gutiérrez-Zotes, A. (2015). Stress biomarkers as predictors of transition to psychosis in at-risk mental states: roles for cortisol, prolactin

and albumin. *Journal of psychiatric research*, 60, 163–169. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.10.011>

Lacro, J. P., Dunn, L. B., Dolder, C. R., Leckband, S. G., & Jeste, D. V. (2002). Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *The Journal of clinical psychiatry*, 63(10), 892–909. <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n1007>

Lally, J., Ajnakina, O., Stubbs, B., Williams, H. R., Colizzi, M., Carra, E., Fraietta, S., Gardner-Sood, P., Greenwood, K. E., Atakan, Z., Mondelli, V., Ismail, K., Howes, O., Taylor, D. M., Smith, S., Hopkins, D., Murray, R. M., & Gaughran, F. (2017). Hyperprolactinaemia in first episode psychosis - A longitudinal assessment. *Schizophrenia research*, 189, 117–125. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.07.037>

Lee, S. W., Lee, J. G., Lee, B. J., & Kim, Y. H. (2007). A 12-week, double-blind, placebo-controlled trial of galantamine adjunctive treatment to conventional antipsychotics for the cognitive impairments in chronic schizophrenia. *International clinical psychopharmacology*, 22(2), 63–68. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3280117feb>

Lennartsson, A. K., & Jonsdottir, I. H. (2011). Prolactin in response to acute psychosocial stress in healthy men and women. *Psychoneuroendocrinology*, 36(10), 1530–1539. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.04.007>

Lepage, M., Bodnar, M., & Bowie, C. R. (2014). Neurocognition: clinical and functional outcomes in schizophrenia. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 59(1), 5–12. <https://doi.org/10.1177/070674371405900103>

Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Orey, D., Richter, F., Samara, M., Barbui, C., Engel, R. R., Geddes, J. R., Kissling, W., Stapf, M. P., Lässig, B., Salanti, G., & Davis, J. M. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 382(9896), 951–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3)

Leucht, S., Tardy, M., Komossa, K., Heres, S., Kissling, W., Salanti, G., & Davis, J. M. (2012). Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic

review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 379(9831), 2063–2071. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60239-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60239-6)

Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., Keefe, R. S., Davis, S. M., Davis, C. E., Lebowitz, B. D., Severe, J., Hsiao, J. K., & Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators (2005). Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *The New England journal of medicine*, 353(12), 1209–1223. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051688>

Lin, A., Wood, S. J., Nelson, B., Brewer, W. J., Spiliotacopoulos, D., Bruxner, A., Broussard, C., Pantelis, C., & Yung, A. R. (2011). Neurocognitive predictors of functional outcome two to 13 years after identification as ultra-high risk for psychosis. *Schizophrenia research*, 132(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.014>

Lingjaerde, O., Ahlfors, U. G., Bech, P., Dencker, S. J., & Elgen, K. (1987). The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 334, 1–100. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x>

Liu, D., Liu, S., Xiu, M., Deng, H., Guo, H., Liu, W., Zhang, D., Mao, Z., Huang, D., Huang, D., Miao, Q., Qiu, L., Zhao, N. O., Wu, H. E., & Zhang, X. (2022). Sexual Dysfunction in Chronically Medicated Male Inpatients with Schizophrenia: Prevalence, Risk Factors, Clinical Manifestations, and Response to Sexual Arousal. *Frontiers in psychiatry*, 12, 761598. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.761598>

Lloyd, K., Latif, M. A., Simpson, S., & Shrestha, K. L. (2010). Switching stable patients with schizophrenia from depot and oral antipsychotics to long-acting injectable risperidone: efficacy, quality of life and functional outcome. *Human psychopharmacology*, 25(3), 243–252. <https://doi.org/10.1002/hup.1108>

Luciano A. A. (1999). Clinical presentation of hyperprolactinemia. *The Journal of reproductive medicine*, 44(12 Suppl), 1085–1090

Madaan, V., Bestha, D. P., Kolli, V., Jauhari, S., & Burket, R. C. (2011). Clinical utility of the risperidone formulations in the management of schizophrenia. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 7, 611–620. <https://doi.org/10.2147/NDT.S14385>

Maguire G. A. (2002). Prolactin elevation with antipsychotic medications: mechanisms of action and clinical consequences. *The Journal of clinical psychiatry*, 63 Suppl 4, 56–62.

Marwaha, S., & Johnson, S. (2004). Schizophrenia and employment - a review. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 39(5), 337–349. <https://doi.org/10.1007/s00127-004-0762-4>

Mauri, M. C., Paletta, S., Maffini, M., Colasanti, A., Dragogna, F., Di Pace, C., & Altamura, A. C. (2014). Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. *EXCLI journal*, 13, 1163–1191

McGahuey, C. A., Gelenberg, A. J., Laukes, C. A., Moreno, F. A., Delgado, P. L., McKnight, K. M., & Manber, R. (2000). The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *Journal of sex & marital therapy*, 26(1), 25–40. <https://doi.org/10.1080/009262300278623>

McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic reviews*, 30, 67–76. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>

McGurk, S. R., Carter, C., Goldman, R., Green, M. F., Marder, S. R., Xie, H., Schooler, N. R., & Kane, J. M. (2005). The effects of clozapine and risperidone on spatial working memory in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 162(5), 1013–1016. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.5.1013>

Melkersson K. (2005). Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients. *The Journal of clinical psychiatry*, 66(6), 761–767. <https://doi.org/10.4088/jcp.v66n0614>

Meltzer, H. Y., Alphas, L., Green, A. I., Altamura, A. C., Anand, R., Bertoldi, A., Bourgeois, M., Chouinard, G., Islam, M. Z., Kane, J., Krishnan, R., Lindenmayer, J. P., Potkin, S., & International Suicide Prevention Trial Study Group (2003). Clozapine treatment for

suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Archives of general psychiatry*, 60(1), 82–91. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.1.82>

Mesholam-Gately, R. I., Giuliano, A. J., Goff, K. P., Faraone, S. V., & Seidman, L. J. (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, 23(3), 315–336. <https://doi.org/10.1037/a0014708>

Millan, M. J., Agid, Y., Brüne, M., Bullmore, E. T., Carter, C. S., Clayton, N. S., Connor, R., Davis, S., Deakin, B., DeRubeis, R. J., Dubois, B., Geyer, M. A., Goodwin, G. M., Gorwood, P., Jay, T. M., Joëls, M., Mansuy, I. M., Meyer-Lindenberg, A., Murphy, D., Rolls, E., ... Young, L. J. (2012). Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nature reviews. Drug discovery*, 11(2), 141–168. <https://doi.org/10.1038/nrd3628>

Mishara, A. L., & Goldberg, T. E. (2004). A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biological psychiatry*, 55(10), 1013–1022. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.01.027>

Mollon, J., & Reichenberg, A. (2018). Cognitive development prior to onset of psychosis. *Psychological medicine*, 48(3), 392–403. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001970>

Montague, D., Weickert, C. S., Tomaskovic-Crook, E., Rothmond, D. A., Kleinman, J. E., & Rubinow, D. R. (2008). Oestrogen receptor alpha localisation in the prefrontal cortex of three mammalian species. *Journal of neuroendocrinology*, 20(7), 893–903. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01743.x>

Montalvo, I., Gutiérrez-Zotes, A., Creus, M., Monseny, R., Ortega, L., Franch, J., Lawrie, S. M., Reynolds, R. M., Vilella, E., & Labad, J. (2014). Increased prolactin levels are associated with impaired processing speed in subjects with early psychosis. *PloS one*, 9(2), e89428. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089428>

Montalvo, I., Llorens, M., Caparrós, L., Pamias, M., Torralbas, J., Giménez-Palop, O., Caixàs, A., Palao, D. J., & Labad, J. (2018). Improvement in cognitive abilities following cabergoline treatment in patients with a prolactin-secreting pituitary adenoma.

International clinical psychopharmacology, 33(2), 98–102.
<https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000199>

Montalvo, I., Nadal, R., Armario, A., Gutiérrez-Zotes, A., Creus, M., Cabezas, Á., Solé, M., Algora, M. J., Sánchez-Gistau, V., Vilella, E., & Labad, J. (2018). Sex differences in the relationship between prolactin levels and impaired processing speed in early psychosis. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 52(6), 585–595.
<https://doi.org/10.1177/0004867417744254>

Montalvo, I., Ortega, L., López, X., Solé, M., Monseny, R., Franch, J., Vilella, E., & Labad, J. (2013). Changes in prolactin levels and sexual function in young psychotic patients after switching from long-acting injectable risperidone to paliperidone palmitate. *International clinical psychopharmacology*, 28(1), 46–49.
<https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32835ba832>

Montgomery, J., Winterbottom, E., Jessani, M., Kohegyi, E., Fulmer, J., Seamonds, B., & Josiassen, R. C. (2004). Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenia: association with typical and atypical antipsychotic treatment. *The Journal of clinical psychiatry*, 65(11), 1491–1498. <https://doi.org/10.4088/jcp.v65n1108>

Moore, L., Kyaw, M., Vercammen, A., Lenroot, R., Kulkarni, J., Curtis, J., O'Donnell, M., Carr, V. J., Shannon Weickert, C., & Weickert, T. W. (2013). Serum testosterone levels are related to cognitive function in men with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1717–1728.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.02.007>

Murray, R. M., & Lewis, S. W. (1987). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British medical journal (Clinical research ed.)*, 295(6600), 681–682.
<https://doi.org/10.1136/bmj.295.6600.681>

Niendam, T. A., Bearden, C. E., Johnson, J. K., McKinley, M., Loewy, R., O'Brien, M., Nuechterlein, K. H., Green, M. F., & Cannon, T. D. (2006). Neurocognitive performance and functional disability in the psychosis prodrome. *Schizophrenia research*, 84(1), 100–111. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.02.005>

- Noh, S., Na, E., Park, S. J., Kim, S. H., Evins, A. E., & Roh, S. (2020). Effects of various antipsychotics on driving-related cognitive performance in adults with schizophrenia. *Journal of psychiatric research*, 131, 152–159. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.08.029>
- Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F., & Heaton, R. K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 72(1), 29–39. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.007>
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D., Essock, S., Fenton, W. S., Frese, F. J., 3rd, Gold, J. M., Goldberg, T., Heaton, R. K., Keefe, R. S., Kraemer, H., Mesholam-Gately, R., Seidman, L. J., Stover, E., Weinberger, D. R., Young, A. S., Zalcman, S., ... Marder, S. R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *The American journal of psychiatry*, 165(2), 203–213. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07010042>
- Ochoa, S., Usall, J., Cobo, J., Labad, J., & Kulkarni, J. (2012). Psychosis and gender. *Schizophrenia research and treatment*, 2012, 694870. <https://doi.org/10.1155/2012/694870>
- Ochoa, S., Usall, J., Cobo, J., Labad, X., & Kulkarni, J. (2012). Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophrenia research and treatment*, 2012, 916198. <https://doi.org/10.1155/2012/916198>
- Ogino, S., Miyamoto, S., Tenjin, T., Kitajima, R., Ojima, K., Miyake, N., Funamoto, Y., Arai, J., Tsukahara, S., Ito, Y., Tadokoro, M., Anai, K., Tatsunami, S., Kubota, H., Kaneda, Y., & Yamaguchi, N. (2011). Effects of discontinuation of long-term biperiden use on cognitive function and quality of life in schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 35(1), 78–83. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.08.030>
- Owen R. T. (2007). Extended-release paliperidone: efficacy, safety and tolerability profile of a new atypical antipsychotic. *Drugs of today (Barcelona, Spain: 1998)*, 43(4), 249–258. <https://doi.org/10.1358/dot.2007.43.4.1067342>

Owerbach, D., Rutter, W. J., Cooke, N. E., Martial, J. A., & Shows, T. B. (1981). The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science (New York, N.Y.)*, 212(4496), 815–816. <https://doi.org/10.1126/science.7221563>

Pani, L., & Marchese, G. (2009). Expected clinical benefits of paliperidone extended-release formulation when compared with risperidone immediate-release. *Expert opinion on drug delivery*, 6(3), 319–331. <https://doi.org/10.1517/17425240902780158>

Pani, L., Pira, L., & Marchese, G. (2007). Antipsychotic efficacy: relationship to optimal D2-receptor occupancy. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 22(5), 267–275. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.02.005>

Pariante, C. M., Dazzan, P., Danese, A., Morgan, K. D., Brudaglio, F., Morgan, C., Fearon, P., Orr, K., Hutchinson, G., Pantelis, C., Velakoulis, D., Jones, P. B., Leff, J., & Murray, R. M. (2005). Increased pituitary volume in antipsychotic-free and antipsychotic-treated patients of the AESop first-onset psychosis study. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 30(10), 1923–1931. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300766>

Pathipati, P., Gorba, T., Scheepens, A., Goffin, V., Sun, Y., & Fraser, M. (2011). Growth hormone and prolactin regulate human neural stem cell regenerative activity. *Neuroscience*, 190, 409–427. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.05.029>

Perlman, W. R., Tomaskovic-Crook, E., Montague, D. M., Webster, M. J., Rubinow, D. R., Kleinman, J. E., & Weickert, C. S. (2005). Alteration in estrogen receptor alpha mRNA levels in frontal cortex and hippocampus of patients with major mental illness. *Biological psychiatry*, 58(10), 812–824. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.04.047>

Quintana, D. S., Dieset, I., Elvsåshagen, T., Westlye, L. T., & Andreassen, O. A. (2017). Oxytocin system dysfunction as a common mechanism underlying metabolic syndrome and psychiatric symptoms in schizophrenia and bipolar disorders. *Frontiers in neuroendocrinology*, 45, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2016.12.004>

Rabinowitz, J., De Smedt, G., Harvey, P. D., & Davidson, M. (2002). Relationship between premorbid functioning and symptom severity as assessed at first episode of

psychosis. *The American journal of psychiatry*, 159(12), 2021–2026.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.12.2021>

Raghuthaman, G., Venkateswaran, R., & Krishnadas, R. (2015). Adjunctive aripiprazole in risperidone-induced hyperprolactinaemia: double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *BJPsych open*, 1(2), 172–177.
<https://doi.org/10.1192/bjpo.bp.115.001248>

Reichhart, T., Pitschel-Walz, G., Kissling, W., Bäuml, J., Schuster, T., & Rummel-Kluge, C. (2010). Gender differences in patient and caregiver psychoeducation for schizophrenia. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 25(1), 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2009.08.001>

Riecher-Rössler, A., Häfner, H., Stumbaum, M., Maurer, K., & Schmidt, R. (1994). Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology? *Schizophrenia bulletin*, 20(1), 203–214. <https://doi.org/10.1093/schbul/20.1.203>

Riecher-Rössler, A., Pflueger, M. O., Aston, J., Borgwardt, S. J., Brewer, W. J., Gschwandtner, U., & Stieglitz, R. D. (2009). Efficacy of using cognitive status in predicting psychosis: a 7-year follow-up. *Biological psychiatry*, 66(11), 1023–1030.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.07.020>

Riecher-Rössler, A., Rybakowski, J. K., Pflueger, M. O., Beyrau, R., Kahn, R. S., Malik, P., Fleischhacker, W. W., & EUFEST Study Group (2013). Hyperprolactinemia in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis. *Psychological medicine*, 43(12), 2571–2582. <https://doi.org/10.1017/S0033291713000226>

Rodriguez-Jimenez, R., Bagney, A., Garcia-Navarro, C., Aparicio, A. I., Lopez-Anton, R., Moreno-Ortega, M., Jimenez-Arriero, M. A., Santos, J. L., Lobo, A., Kern, R. S., Green, M. F., Nuechterlein, K. H., & Palomo, T. (2012). The MATRICS consensus cognitive battery (MCCB): co-norming and standardization in Spain. *Schizophrenia research*, 134(2-3), 279–284. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.11.026>

Ruigrok, A. N., Salimi-Khorshidi, G., Lai, M. C., Baron-Cohen, S., Lombardo, M. V., Tait, R. J., & Suckling, J. (2014). A meta-analysis of sex differences in human brain

structure. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 39(100), 34–50.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.12.004>

Rund, B. R., Barder, H. E., Evensen, J., Haahr, U., ten Velden Hegelstad, W., Joa, I., Johannessen, J. O., Langeveld, J., Larsen, T. K., Melle, I., Opjordsmoen, S., Røssberg, J. I., Simonsen, E., Sundet, K., Vaglum, P., McGlashan, T., & Friis, S. (2016). Neurocognition and Duration of Psychosis: A 10-year Follow-up of First-Episode Patients. *Schizophrenia bulletin*, 42(1), 87–95. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv083>

Sakurai, H., Bies, R. R., Stroup, S. T., Keefe, R. S., Rajji, T. K., Suzuki, T., Mamo, D. C., Pollock, B. G., Watanabe, K., Mimura, M., & Uchida, H. (2013). Dopamine D2 receptor occupancy and cognition in schizophrenia: analysis of the CATIE data. *Schizophrenia bulletin*, 39(3), 564–574. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr189>

Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D. R., & Dickinson, D. (2013). The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. *Schizophrenia research*, 150(1), 42–50.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.009>

Schlechte, J. A. (2003). Prolactinoma. *New England Journal of Medicine*, 349(21), 2035–2041. <https://doi.org/10.1056/NEJMc025334>

Schmidt, S. J., Mueller, D. R., & Roder, V. (2011). Social cognition as a mediator variable between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: empirical review and new results by structural equation modeling. *Schizophrenia bulletin*, 37 Suppl 2(Suppl 2), S41–S54. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr079>

Schooler, N., Rabinowitz, J., Davidson, M., Emsley, R., Harvey, P. D., Kopala, L., McGorry, P. D., Van Hove, I., Eerdeken, M., Swyzen, W., De Smedt, G., & Early Psychosis Global Working Group (2005). Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial. *The American journal of psychiatry*, 162(5), 947–953.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.5.947>

Schotte, A., Janssen, P. F., Gommeren, W., Luyten, W. H., Van Gompel, P., Lesage, A. S., De Loore, K., & Leysen, J. E. (1996). Risperidone compared with new and reference

antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology*, 124(1-2), 57–73. <https://doi.org/10.1007/BF02245606>

Schreiner, A., Bergmans, P., Cherubin, P., Keim, S., Llorca, P. M., Cosar, B., Petralia, A., Corrivetti, G., & Hargarter, L. (2015). Paliperidone palmitate in non-acute patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with risperidone long-acting therapy or frequently used conventional depot antipsychotics. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(8), 910–922. <https://doi.org/10.1177/0269881115586284>

Seeman P. (2005). An update of fast-off dopamine D2 atypical antipsychotics. *The American journal of psychiatry*, 162(10), 1984–1985. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.10.1984-a>

Sevy, S., & Davidson, M. (1995). The cost of cognitive impairment in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 17(1), 1–3. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(95\)00025-h](https://doi.org/10.1016/0920-9964(95)00025-h)

Shahrokh NC, Hales RE, Phillips KA, Yudofsky SC (2011). The language of mental health: a glossary of psychiatric terms. American Psychiatric Publishing

Sherwin B. B. (2003). Estrogen and cognitive functioning in women. *Endocrine reviews*, 24(2), 133–151. <https://doi.org/10.1210/er.2001-0016>

Singh, A., Kumar, V., Pathak, H., Jacob, A. A., Venkatasubramanian, G., Varambally, S., & Rao, N. P. (2022). Effect of antipsychotic dose reduction on cognitive function in schizophrenia. *Psychiatry research*, 308, 114383. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114383>

Snitz, B. E., Macdonald, A. W., 3rd, & Carter, C. S. (2006). Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophrenia bulletin*, 32(1), 179–194. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi048>

Sponheim, S. R., Jung, R. E., Seidman, L. J., Meshulam-Gately, R. I., Manoach, D. S., O'Leary, D. S., Ho, B. C., Andreasen, N. C., Lauriello, J., & Schulz, S. C. (2010). Cognitive deficits in recent-onset and chronic schizophrenia. *Journal of psychiatric research*, 44(7), 421–428. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.09.010>

Stubbs B. (2009). Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in patients with schizophrenia: considerations in relation to bone mineral density. *Journal of psychiatric and mental health nursing*, 16(9), 838–842. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2850.2009.01472.x>

Suzuki, H., Gen, K., Inoue, Y., Hibino, H., Mikami, A., Matsumoto, H., & Mikami, K. (2014). The influence of switching from risperidone to paliperidone on the extrapyramidal symptoms and cognitive function in elderly patients with schizophrenia: a preliminary open-label trial. *International journal of psychiatry in clinical practice*, 18(1), 58–62. <https://doi.org/10.3109/13651501.2013.845218>

Suzuki, H., Gen, K., Otomo, M., Inoue, Y., Hibino, H., Mikami, A., Matsumoto, H., & Mikami, K. (2013). Study of the efficacy and safety of switching from risperidone to paliperidone in elderly patients with schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 67(2), 76–82. <https://doi.org/10.1111/pcn.12026>

Suzuki, Y., Fukui, N., Watanabe, J., Ono, S., Sugai, T., Tsuneyama, N., Inoue, Y., & Someya, T. (2010). Gender differences in the relationship between the risperidone metabolism and the plasma prolactin levels in psychiatric patients. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 34(7), 1266–1268. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.07.003>

Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salazar-Fraile, J., Selva-Vera, G., Rubio, C., Mata, I., Gómez-Beneyto, M., & Vieta, E. (2008). Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *Journal of affective disorders*, 109(3), 286–299. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.12.234>

Taipale, H., Mehtälä, J., Tanskanen, A., & Tiihonen, J. (2018). Comparative Effectiveness of Antipsychotic Drugs for Rehospitalization in Schizophrenia-A Nationwide Study with 20-Year Follow-up. *Schizophrenia bulletin*, 44(6), 1381–1387. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx176>

Taipale, H., Mittendorfer-Rutz, E., Alexanderson, K., Majak, M., Mehtälä, J., Hoti, F., Jedenius, E., Enkusson, D., Leval, A., Sermon, J., Tanskanen, A., & Tiihonen, J. (2018). Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with

schizophrenia. *Schizophrenia research*, 197, 274–280.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.12.010>

Takekita, Y., Koshikawa, Y., Fabbri, C., Sakai, S., Sunada, N., Onohara, A., Nishida, K., Yoshimura, M., Kato, M., Serretti, A., & Kinoshita, T. (2016). Cognitive function and risperidone long-acting injection vs. paliperidone palmitate in schizophrenia: a 6-month, open-label, randomized, pilot trial. *BMC psychiatry*, 16, 172.
<https://doi.org/10.1186/s12888-016-0883-9>

Takeuchi, H., Suzuki, T., Remington, G., Bies, R. R., Abe, T., Graff-Guerrero, A., Watanabe, K., Mimura, M., & Uchida, H. (2013). Effects of risperidone and olanzapine dose reduction on cognitive function in stable patients with schizophrenia: an open-label, randomized, controlled, pilot study. *Schizophrenia bulletin*, 39(5), 993–998.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbt090>

Tani, H., Takasu, S., Uchida, H., Suzuki, T., Mimura, M., & Takeuchi, H. (2020). Factors associated with successful antipsychotic dose reduction in schizophrenia: a systematic review of prospective clinical trials and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 45(5), 887–901. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0573-7>

Tanner, M. J., Hadlow, N. C., & Wardrop, R. (2011). Variation of female prolactin levels with menopausal status and phase of menstrual cycle. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*, 51(4), 321–324. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2011.01321.x>

Taylor D. (2009). Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic long-acting injections: a review. *The British journal of psychiatry. Supplement*, 52, S13–S19.
<https://doi.org/10.1192/bjp.195.52.s13>

Thompson, W. K., Savla, G. N., Vahia, I. V., Depp, C. A., O'Hara, R., Jeste, D. V., & Palmer, B. W. (2013). Characterizing trajectories of cognitive functioning in older adults with schizophrenia: does method matter? *Schizophrenia research*, 143(1), 90–96.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.10.033>

Tiihonen, J., Mittendorfer-Rutz, E., Majak, M., Mehtälä, J., Hoti, F., Jedenius, E., Enksson, D., Leval, A., Sermon, J., Tanskanen, A., & Taipale, H. (2017). Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients with Schizophrenia. *JAMA psychiatry*, 74(7), 686–693. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1322>

Torner L. (2016). Actions of Prolactin in the Brain: From Physiological Adaptations to Stress and Neurogenesis to Psychopathology. *Frontiers in endocrinology*, 7, 25. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00025>

Torner, L., Karg, S., Blume, A., Kandasamy, M., Kuhn, H. G., Winkler, J., Aigner, L., & Neumann, I. D. (2009). Prolactin prevents chronic stress-induced decrease of adult hippocampal neurogenesis and promotes neuronal fate. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(6), 1826–1833. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3178-08.2009>

Torner, L., Tinajero, E., Lajud, N., Quintanar-Stéphano, A., & Olvera-Cortés, E. (2013). Hyperprolactinemia impairs object recognition without altering spatial learning in male rats. *Behavioural brain research*, 252, 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.05.031>

Tost, M., Barbero, J. D., Montalvo, I., González-Rodríguez, A., Aguayo, R., Álvarez, A., Gabernet, R., Izquierdo, E., Merodio, I., Acebillo, S., Palao, D., & Labad, J. (2024). Sex differences in changes in prolactin levels and sexual function after switching from risperidone to paliperidone palmitate in schizophrenia. *The European Journal of Psychiatry*, 38(3), 100259. <https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2024.100259>

Tost, M., González-Rodríguez, A., Aguayo, R., Álvarez, A., Montalvo, I., Barbero, J. D., Gabernet, R., Izquierdo, E., Merodio, I., Monreal, J. A., Palao, D., & Labad, J. (2023). Switching from risperidone to paliperidone palmitate in schizophrenia: Changes in social functioning and cognitive performance. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 120, 110619. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110619>

Tost, M., Monreal, J. A., Armario, A., Barbero, J. D., Cobo, J., García-Rizo, C., Bioque, M., Usall, J., Huerta-Ramos, E., Soria, V., PNECAT Group, & Labad, J. (2020). Targeting Hormones for Improving Cognition in Major Mood Disorders and Schizophrenia: Thyroid Hormones and Prolactin. *Clinical drug investigation*, 40(1), 1–14. <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00854-w>

Uchida, H., Rajji, T. K., Mulsant, B. H., Kapur, S., Pollock, B. G., Graff-Guerrero, A., Menon, M., & Mamo, D. C. (2009). D2 receptor blockade by risperidone correlates with attention deficits in late-life schizophrenia. *Journal of clinical psychopharmacology*, 29(6), 571–575. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181bf4ea3>

Usall, J., Huerta-Ramos, E., Iniesta, R., Cobo, J., Araya, S., Roca, M., Serrano-Blanco, A., Teba, F., & Ochoa, S. (2011). Raloxifene as an adjunctive treatment for postmenopausal women with schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*, 72(11), 1552–1557. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06610>

Usall, J., Huerta-Ramos, E., Labad, J., Cobo, J., Núñez, C., Creus, M., Parés, G. G., Cuadras, D., Franco, J., Miquel, E., Reyes, J. C., Roca, M., & RALOPSYCAT Group (2016). Raloxifene as an Adjunctive Treatment for Postmenopausal Women with Schizophrenia: A 24-Week Double-Blind, Randomized, Parallel, Placebo-Controlled Trial. *Schizophrenia bulletin*, 42(2), 309–317. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv149>

Van der Leeuw, C., Habets, P., Domen, P., van Kroonenburgh, M., van Os, J., Marcelis, M., & for G.R.O.U.P (2013). Bone mineral density as a marker of cumulative endogenous estrogen exposure: relationship to background genetic risk of psychotic disorder. *Schizophrenia research*, 143(1), 25–31. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.10.031>

Velligan, D. I., Mahurin, R. K., Diamond, P. L., Hazleton, B. C., Eckert, S. L., & Miller, A. L. (1997). The functional significance of symptomatology and cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 25(1), 21–31. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(97\)00010-8](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(97)00010-8)

Velligan, D. I., Weiden, P. J., Sajatovic, M., Scott, J., Carpenter, D., Ross, R., Docherty, J. P., & Expert Consensus Panel on Adherence Problems in Serious and Persistent Mental Illness (2009). The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *The Journal of clinical psychiatry*, 70 Suppl 4, 1–48.

Wahlbeck, K., Cheine, M., Essali, A., & Adams, C. (1999). Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized

trials. *The American journal of psychiatry*, 156(7), 990–999. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.7.990>

Walter, A., Studerus, E., Smieskova, R., Tamagni, C., Rapp, C., Borgwardt, S. J., & Riecher-Rössler, A. (2015). Pituitary gland volume in at-risk mental state for psychosis: a longitudinal MRI analysis. *CNS spectrums*, 20(2), 122–129. <https://doi.org/10.1017/S109285291400011X>

Wang, Z. M., Xiang, Y. T., An, F. R., Correll, C. U., Ungvari, G. S., Wang, C. Y., Lai, K. Y., Bo, Q. J., Li, Y., Zhong, B. L., & Chiu, H. F. (2014). Frequency of hyperprolactinemia and its associations with demographic and clinical characteristics and antipsychotic medications in psychiatric inpatients in China. *Perspectives in psychiatric care*, 50(4), 257–263. <https://doi.org/10.1111/ppc.12050>

Weickert, T. W., Weinberg, D., Lenroot, R., Catts, S. V., Wells, R., Vercammen, A., O'Donnell, M., Galletly, C., Liu, D., Balzan, R., Short, B., Pellen, D., Curtis, J., Carr, V. J., Kulkarni, J., Schofield, P. R., & Weickert, C. S. (2015). Adjunctive raloxifene treatment improves attention and memory in men and women with schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 20(6), 685–694. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.11>

Weinberger, D. R., & Levitt, P. (2010). Neurodevelopmental origins of schizophrenia. *Schizophrenia*, 393–412. <https://doi.org/10.1002/9781444327298>

Wilk, C. M., Gold, J. M., McMahon, R. P., Humber, K., Iannone, V. N., & Buchanan, R. W. (2005). No, it is not possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal. *Neuropsychology*, 19(6), 778–786. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.6.778>

Windgassen, K., Wesselmann, U., & Schulze Mönking, H. (1996). Galactorrhea and hyperprolactinemia in schizophrenic patients on neuroleptics: frequency and etiology. *Neuropsychobiology*, 33(3), 142–146. <https://doi.org/10.1159/000119265>

Wolf, O. T., & Kirschbaum, C. (2002). Endogenous estradiol and testosterone levels are associated with cognitive performance in older women and men. *Hormones and behavior*, 41(3), 259–266. <https://doi.org/10.1006/hbeh.2002.1770>

Woodberry, K. A., Giuliano, A. J., & Seidman, L. J. (2008). Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *The American journal of psychiatry*, 165(5), 579–587. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07081242>

Woodward, N. D., Purdon, S. E., Meltzer, H. Y., & Zald, D. H. (2005). A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 8(3), 457–472. <https://doi.org/10.1017/S146114570500516X>

Woodward, N. D., Purdon, S. E., Meltzer, H. Y., & Zald, D. H. (2007). A meta-analysis of cognitive change with haloperidol in clinical trials of atypical antipsychotics: dose effects and comparison to practice effects. *Schizophrenia research*, 89(1-3), 211–224. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.08.021>

Wu, R. Q., Lin, C. G., Zhang, W., Lin, X. D., Chen, X. S., Chen, C., Zhang, L. J., Huang, Z. Y., Chen, G. D., Xu, D. L., Lin, Z. G., & Zhang, M. D. (2018). Effects of Risperidone and Paliperidone on Brain-Derived Neurotrophic Factor and N400 in First-Episode Schizophrenia. *Chinese medical journal*, 131(19), 2297–2301. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.241802>

Wunderink, L., Nieboer, R. M., Wiersma, D., Sytema, S., & Nienhuis, F. J. (2013). Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*, 70(9), 913–920. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.19>

Yasui-Furukori, N., Hidestrand, M., Spina, E., Facciola, G., Scordo, M. G., & Tybring, G. (2001). Different enantioselective 9-hydroxylation of risperidone by the two human CYP2D6 and CYP3A4 enzymes. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 29(10), 1263–1268.

Zhang-Wong, J. H., & Seeman, M. V. (2002). Antipsychotic drugs, menstrual regularity and osteoporosis risk. *Archives of women's mental health*, 5(3), 93–98. <https://doi.org/10.1007/s00737-002-0002-4>

- Zhou, Y., Li, G., Li, D., Cui, H., & Ning, Y. (2018). Dose reduction of risperidone and olanzapine can improve cognitive function and negative symptoms in stable schizophrenic patients: A single-blinded, 52-week, randomized controlled study. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 32(5), 524–532. <https://doi.org/10.1177/0269881118756062>
- Zipursky, R. B., Reilly, T. J., & Murray, R. M. (2013). The myth of schizophrenia as a progressive brain disease. *Schizophrenia bulletin*, 39(6), 1363–1372. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs135>

9. ARTÍCULOS



Contents lists available at ScienceDirect

Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pnp

Switching from risperidone to paliperidone palmitate in schizophrenia: Changes in social functioning and cognitive performance

Meritxell Tost^{a,b}, Alex González-Rodríguez^c, Raquel Aguayo^a, Aida Álvarez^c, Itziar Montalvo^{a,b,d}, Juan David Barbero^a, Rosa Gabernet^e, Eduard Izquierdo^c, Igor Merodio^a, José Antonio Monreal^{c,d}, Diego Palao^{a,b,d}, Javier Labad^{d,e,*}

^a Department of Mental Health, Parc Taulí Hospital Universitari, I3PT, Sabadell, Spain^b Department of Psychiatry and Legal Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallès, Spain^c Department of Mental Health, Hospital Mútua de Terrassa, Terrassa, Spain^d CIBERSAM, Sabadell, Barcelona, Spain^e Department of Mental Health and Addictions, Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Risperidone
Paliperidone
Schizophrenia
Cognition
Social functioning

ABSTRACT

Background: Previous studies suggest that paliperidone might show a better profile for social functioning and cognitive abilities than risperidone. We aimed to study whether switching from risperidone to paliperidone palmitate (PP) is associated with improved cognitive abilities at 3 or 6 months after the switch.

Methods: Thirty-eight patients with a DSM-IV diagnosis of schizophrenia were studied. All patients were treated with oral risperidone or risperidone long-acting injection (RLAI) and had an indication to be switched to PP by their psychiatrists. Statistical analyses were conducted in a final sample of 27 patients who completed the follow-up visits. Three assessments were completed: 1) baseline (preswitch), 2) 3 months postswitch, and 3) 6 months postswitch. Social functioning at each visit was assessed with the Personal and Social Performance Scale. Cognitive assessment was conducted at each visit with the MATRICS Consensus Cognitive Battery. Statistical analyses were performed with R. Linear mixed models were used to explore longitudinal changes in social functioning and cognitive outcomes.

Results: PSP scores significantly improved over time after the switch from risperidone to PP. A sensitivity analysis found a significant negative interaction between time and PP maintenance doses (greater improvement in those patients receiving lower doses when compared to higher doses).

Regarding longitudinal changes in cognitive functioning, patients improved in 6 out of 10 cognitive tasks involving processing speed, working memory, visual memory, reasoning and problem solving, and attention and vigilance.

Conclusions: Our study suggests that switching from risperidone to PP in patients with schizophrenia is associated with an improvement in social functioning and cognitive performance.

1. Introduction

In recent years, second-generation LAI antipsychotics have been demonstrated to be effective drugs for the treatment of schizophrenia, with better outcomes in terms of rehospitalization risk (Taipale et al.,

2018; Tiihonen et al., 2017), lower side effects, extrapyramidal effects (Taylor, 2009), and reduced mortality (Taipale et al., 2017) when compared to first-generation LAIs. Risperidone LAI (RLAI), the first second-generation antipsychotic with an LAI formulation, has shown improvements in functionality and quality of life over first-generation

Abbreviations: RLAI, risperidone long-acting injection; PP, paliperidone palmitate; LAI, long-acting injection; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; PSP, Personal and Social Performance Scale; REML, restricted maximum likelihood; TMT, Trail Making Test; BACS-SC, Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) Symbol-Coding; HVLT-R, Hopkins Verbal Learning Test-Revised; BVM-T-R, Brief Visuospatial Memory Test-Revised; WMS-III-SS, Wechsler Memory Scale-3rd Ed-Spatial Span; LNS, Letter-Number-Span; NAB, Neuropsychological Assessment Battery; CPT-IP, Continuous Performance Test-Identical Pairs; MSCEIT-ME, Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test-Managing Emotions; SD, standard deviation.

* Corresponding author at: CIBERSAM, Sabadell, Barcelona, Spain.

E-mail address: jlabad@csm.cat (J. Labad).

<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110619>

Received 7 April 2022; Received in revised form 11 August 2022; Accepted 15 August 2022

Available online 19 August 2022

0278-5846/© 2022 Published by Elsevier Inc.

LAI antipsychotics (Lloyd et al., 2010). Previous studies also suggest that switching from oral risperidone to RLAI may improve verbal memory more than continuing with oral risperidone (Hori et al., 2018). In recent years, paliperidone palmitate (PP) as an LAI formulation has been approved. Although paliperidone, or 9-hydroxy-risperidone, is an active metabolite of risperidone, it presents pharmacokinetic and pharmacodynamic differences with respect to risperidone that make paliperidone a different drug with a better tolerability profile (Álamo and López Muñoz, 2013) and allow the administration of the treatment once per month unlike RLAI, which is administered every two weeks.

Studies exploring switching from RLAI to other LAI antipsychotics to PP suggest an improvement in personal satisfaction, quality of life and functioning (Schreiner et al., 2015). A 6-month pilot, open-label, randomized controlled study (Koshikawa et al., 2016) that included 30 patients with schizophrenia who had been treated with RLAI found greater social functioning improvements in those patients who were randomized to PP when compared to RLAI continuation.

Although few studies have evaluated the different cognitive profiles of risperidone and paliperidone, some studies suggest that paliperidone could have a better profile than risperidone. Kim et al. (2012) conducted a 12-week randomized study comparing treatment with risperidone and paliperidone, showing an improvement in verbal memory in the paliperidone group. One randomized clinical trial (Takekita et al., 2016) that randomized patients with schizophrenia receiving RLAI to either continue with RLAI or to switch to PP reported attention and processing speed improvements in the PP group. In another study carried out in a sample of elderly patients with schizophrenia, the change from oral risperidone to oral paliperidone was evaluated, observing an improvement in working memory (Suzuki et al., 2014). In a more recent cross-sectional study exploring the relationship between antipsychotic drugs in monotherapy and cognitive performance in adults with schizophrenia, subjects receiving paliperidone showed a better performance on cognitive tasks dealing with visual perception, attention, working memory, and processing speed than among those receiving haloperidol or risperidone (Noh et al., 2020).

There are also 'in vitro' studies that have compared the neurotoxic effect of three antipsychotics (haloperidol, risperidone and paliperidone) in an in vitro model using neuroblastoma cells (Gassó et al., 2012). This study observed a lower neurotoxicity of paliperidone compared to haloperidol (the most neurotoxic) and risperidone (it showed an intermediate neurotoxicity between haloperidol and paliperidone). This study suggested that paliperidone might have a better cognitive profile than risperidone or haloperidol.

As cognitive alterations are associated with worse social functioning in patients with schizophrenia (Fett et al., 2011; Green et al., 2004), being able to improve these alterations has become a crucial objective in the management of schizophrenia.

The main aim of our study was to analyse whether patients with schizophrenia who are switched from risperidone (oral or RLAI) to PP under pragmatic conditions improve in social functioning. We hypothesized that patients switching from risperidone to PP would improve in social functioning. Additionally, we aimed to explore whether there was cognitive improvement after the switch from risperidone to PP.

2. Methods

2.1. Patients

Thirty-eight patients with a DSM-IV diagnosis of schizophrenia attending the Mental Health Care Centre of Parc Taulí Hospital (Sabadell, Spain) were consecutively recruited. All participants were receiving treatment with risperidone, but their referring psychiatrist suggested a switch to PP based on their clinical criteria. The inclusion criteria were age 18–60 years, receiving risperidone (oral or RLAI) in monotherapy and having stable antipsychotic medication without changes in dosing in the previous two months. The exclusion criteria

were as follows: 1) cognitive or language alterations that prevented the administration of psychometric scales, 2) any unstable medical condition (including uncontrolled diabetes, hypertension or asthma) or a history of severe neurological pathology, 3) electroconvulsive therapy in the previous 3 months or during follow-up, 4) pregnancy or lactation, 5) alcohol, cocaine or heroin dependence or other substance abuse disorder with active consumption in the three months prior to the start of the study, and 6) intolerance or allergy to paliperidone.

All patients were informed about the study and signed a written informed consent form before participation in the study. Ethical approval was obtained by the Ethics Committee of Parc Taulí Hospital.

This study is an observational, open-label, longitudinal study, and the decision to switch from risperidone to PP was assumed by the psychiatrist in charge of the patient. Switching was conducted taking into account the recommendations of the drug data sheet for PP. For those patients who were switched from RLAI, the PP dose was multiplied by two.

2.2. Clinical assessment

Clinical diagnoses of schizophrenia were generated with the OPCRIT checklist v.4.0 after a semistructured interview by a psychiatrist. Three assessments were completed: 1) baseline (preswitch), 2) 3 months postswitch, and 3) 6 months postswitch.

Sociodemographic and clinical variables related to the course of schizophrenia were obtained by semistructured interviews at the baseline visit.

At each visit (baseline, 3 and 6 months), the following psychometric scales were administered: Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al., 1990) for assessing positive and negative symptoms, Calgary Depression Scale for Schizophrenia (Addington et al., 1993) for assessing depressive symptoms, and the Personal and Social Performance Scale (PSP) (Morosini et al., 2000) for measuring social functioning.

Cognitive assessment was conducted at each visit with the MATRICS Consensus Cognitive Battery (Nuechterlein et al., 2008), which includes 10 cognitive tests for assessing 7 cognitive domains dealing with processing speed, visual memory, verbal memory, working memory, reasoning and problem solving, attention and social cognition.

All scales and cognitive tests were administered by the same rater.

2.3. Switching and follow-up visits

Although the initial switch from risperidone to PP was conducted according to the drug sheet, the final PP dose during follow-up was selected by the psychiatrist in charge of the patient.

Among all 38 patients who completed the baseline visit, only 27 (71.1%) had at least one follow-up visit. The reasons for not completing any follow-up visit for ten participants were as follows: 1) refused to accept LAI administration (PP) during follow-up ($N = 3$), refusal to complete the clinical assessments ($N = 7$), and psychotic decompensation with inpatient admission that was not related to the switch ($N = 1$).

Among the 27 patients who completed the follow-up, the PP maintenance doses at follow-up were 50 mg ($N = 5$, 18.5%), 75 mg ($N = 8$, 29.6%), 100 mg ($N = 5$, 18.5%), 150 mg ($N = 7$, 25.9%) and 200 mg ($N = 2$, 7.4%).

None of the 27 patients received treatment with mood stabilizers (e.g. lithium, valproate, lamotrigine or carbamazepine).

2.4. Statistical analysis

Sample size calculation was calculated with the software GLIMMPSE version 3.0 (available at <https://glimmpse.samplesizeshop.org>). Considering a beta error of 0.2 (statistical power of 80%), an alpha error of 0.05, and the mean and standard deviation values that were available from a previous study (Montalvo et al., 2013; Montalvo, 2018) that also

assessed PSP changes after switching from RLAI to PP in patients with psychotic disorders (improvements in PSP from 60 to 67 were predicted, with a standard deviation of 8), the required sample size was 29. Taking into account potential drop-outs (25%), we finally considered a sample size of 38.

Longitudinal changes in PSP scores and cognitive variables were analysed with linear mixed models using R and the package lme4. Statistical analyses were conducted for 27 patients who completed at least one follow-up visit.

The main analysis, which was hypothesis-driven, used PSP scores as the main dependent variable. In this analysis, time (visit) was included as a fixed factor, along with other independent variables that were also considered fixed factors (age, sex, baseline PANSS negative score). Subjects were included in the model as random factors. Restricted maximum likelihood (REML) was used for fitting the model and estimating the effects of the variables included in the model. We conducted a sensitivity analysis, adjusting for the PP dose when achieving the maintenance dose. This variable was used as a categorical variable (fixed factor) for the two categories: lower doses (50 and 75 mg) and higher doses (100 mg or higher). We also tested the interaction between time and PP doses. This interaction explores whether changes in PSP scores over time differ by PP dosing (higher doses compared to lower doses).

We further conducted analyses to explore longitudinal changes in cognition. In these exploratory analyses, one model was performed for each cognitive task (which was defined as the dependent variable). Fixed factors included time (visit), age, gender, education status and baseline PANSS negative score. Random factors included subjects. REML was used for fitting the model. These 10 linear mixed models (one for each cognitive task) were not adjusted for multiple comparisons, as they were exploratory analyses in nature (Bender and Lange, 2001). We also conducted sensitivity analyses adjusting for PP doses and for testing the interaction between time and the PP doses. As reductions in antipsychotic doses might be also associated with cognitive improvements (Tani et al., 2020; Takeuchi et al., 2013; Zhou et al., 2018) we conducted additional sensitivity analyses exploring whether the reduction of PP doses during follow-up was associated with longitudinal changes in cognitive abilities. A dichotomous variable (PP dose reduction) was set as a factor, and we tested the time x dose reduction effect for each cognitive model.

We also conducted sensitivity analyses adjusting for benzodiazepine treatment for all cognitive tasks. In these analyses, benzodiazepine treatment was set as a continuous variable of diazepam doses. The following equivalences were considered: 5 mg diazepam, 0.5 mg clonazepam, 1 mg lorazepam, 1 mg lormetazepam.

3. Results

Sociodemographic and clinical data of participants who completed at least one follow-up visit are described in Table 1. All 27 patients completed the 3-month visit, and 23 patients (85.1%) also completed the 6-month visit. As shown in Table 1, approximately 60% of patients were switched from RLAI to PP. Of all 27 patients, 19 (70.4%) had a dose reduction during the follow-up period. In those patients with a reduction of antipsychotic doses, the mean (SD) risperidone equivalent dose before the reduction were 5.0 (0.6) mg/day and after the reduction 3.5 (0.7) mg/day. Longitudinal changes in clinical variables, including social functioning and cognitive outcomes, are described in Table 2.

A significant improvement in PSP scores over time after the switch from risperidone to PP was observed (Table 3). The sensitivity analysis, including PP doses, found a significant negative interaction between time and the PP maintenance doses. This finding suggests that patients receiving higher PP doses (100 mg or higher) reported less improvement in PSP over time than those receiving lower doses. To describe this interaction, we depicted longitudinal changes in PSP scores by the maintenance PP dose in Fig. 1.

Table 1

Baseline sociodemographic and clinical variables of 27 patients with schizophrenia who completed the follow-up visits.

	N (%) or mean (SD)
Female sex	5 (18.5%)
Age (years)	35.0 (12.4)
Education status (years of study)	9.7 (2.5)
Ethnicity	
European Caucasian	18 (66.7%)
Latinoamerican	4 (14.8%)
Arab (Maghreb)	1 (3.7%)
Sub-Saharan African	3 (11.1%)
Gipsy	1 (3.7%)
Civil status	
Single	21 (77.8%)
Married or stable couple	5 (18.5%)
Divorced	1 (3.7%)
Smoking	18 (66.7%)
Cannabis use (not abuse/dependence)	5 (18.5%)
Age at onset of schizophrenia	26.1 (7.4)
Number of previous psychotic episodes	2.3 (1.6)
Number of previous inpatient admissions	1.7 (1.5)
Baseline treatment	
Oral risperidone	11 (40.7%)
Oral risperidone dose (mg/day)	4.7 (0.8)
RLAI	16 (59.3%)
RLAI dose (mg/2 weeks)	44.9 (6.0)
Antidepressant treatment	7 (25.9%)
Benzodiazepine treatment	10 (37.0%)
Diazepam equivalent doses (mg/day) [†]	14.5 (1.7)
Dose reduction at follow-up	19 (70.4%)

Abbreviations: RLAI = risperidone long-acting injectable.

[†] Calculated in those patients receiving benzodiazepines.

Regarding longitudinal changes in cognitive functioning, patients improved in 6 out of 10 cognitive tasks (Table 4), mainly in cognitive tasks dealing with processing speed, working memory, visual memory, reasoning and problem solving, and attention and vigilance. Sensitivity analyses did not show differences in cognitive changes over time by the PP doses. However, regarding dose reduction in PP over follow-up, a significant time x group interaction was found for the social cognitive domain, that was assessed with the Managing Emotions branch of the Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT-ME) (Effect = 6.8; SE = 2.1; df = 45.68; $t = 3.236$; $p = 0.002$). This interaction is depicted in Fig. S1 from supplementary material. As it can be seen in the figure, there is an improvement in MSCEIT-ME scores over time in those patients with a PP dose reduction after the switch, whereas those patients without PP dose reduction worsened in social cognition.

We repeated the analyses exploring longitudinal changes in cognitive functioning also adjusted for benzodiazepine treatment, and the main results did not change.

4. Discussion

Our study suggests that the switch from risperidone to PP in patients with schizophrenia is associated with improvements in social functioning and cognitive abilities. A greater improvement in social functioning was observed in those patients receiving lower doses of PP (50 mg or 75 mg) compared to those receiving doses of 100 mg or higher. A greater improvement in social cognition (but not in neurocognitive domains) was observed in those patients with a reduction in antipsychotic dose over the follow-up period.

The improvement in social functioning after switching from risperidone is consistent with previous studies that have reported improvements in social functioning after switching from risperidone to other antipsychotics to PP (Koshikawa et al., 2016; Schreiner et al., 2015). Other studies of switching from oral risperidone to oral paliperidone have also reported improvements in social functioning (Kim et al., 2013; Gattaz et al., 2014). Our study adds new information about the greater

Table 2
Longitudinal changes in continuous variables.

	Baseline	3 months	6 months
Risperidone/paliperidone dose (mg/day) [†]	4.4 (2.7)	3.8 (2.1)	3.6 (2.0)
PANSS positive score	9.6 (3.0)	8.9 (2.9)	9.3 (2.8)
PANSS negative score	21.1 (5.6)	19.2 (6.1)	17.8 (6.1)
PANSS general score	23.6 (5.1)	22.0 (4.3)	21.9 (4.0)
PANSS total score	54.2 (11.7)	50.1 (11.7)	49.2 (10.9)
CDSS	0.4 (1.1)	0.1 (0.4)	0.1 (0.3)
PSP	59.7 (11.7)	64.4 (13.4)	67.0 (14.4)
MCCB cognitive tasks (raw data) [‡]			
TMT (seconds)	46.6 (23.4)	38.9 (19.7)	37.1 (19.5)
BACS-SC	38.8 (13.5)	44.2 (13.6)	43.9 (14.3)
Fluency	18.0 (4.7)	18.6 (4.6)	18.9 (5.0)
HVLT-R	23.7 (5.5)	23.1 (5.6)	22.3 (6.8)
BVMT-R	22.3 (9.1)	24.2 (7.9)	25.1 (7.3)
WMS-III-SS	14.4 (3.8)	15.4 (3.9)	15.8 (3.9)
LNS	12.3 (3.0)	12.0 (3.0)	12.4 (3.5)
NAB Mazes	16.5 (7.9)	18.0 (7.1)	18.9 (7.0)
CPT-IP	1.82 (0.67)	2.11 (0.71)	2.1 (0.5)
MSCEIT-ME	82.0 (10.4)	83.7 (11.7)	84.1 (14.7)
MCCB cognitive tasks (Z-scores)			
TMT	0.26 (1.11)	−0.10 (0.93)	−0.19 (0.92)
BACS-SC	−0.24 (0.98)	0.15 (0.98)	0.12 (1.04)
Fluency	−0.10 (1.0)	0.03 (0.98)	0.09 (1.06)
HVLT-R	0.11 (0.94)	−0.003 (0.96)	−0.13 (1.15)
BVMT-R	−0.18 (1.12)	0.06 (0.97)	0.16 (0.89)
WMS-III-SS	−0.20 (0.99)	0.07 (1.01)	0.16 (0.89)
LNS	0.02 (0.96)	−0.06 (0.96)	0.05 (1.14)
NAB Mazes	−0.16 (1.08)	0.03 (0.97)	0.16 (0.95)
CPT-IP	−0.27 (1.02)	0.17 (1.09)	0.11 (0.81)
MSCEIT-ME	−0.10 (0.86)	0.04 (0.96)	0.08 (1.22)

Abbreviation: PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; CDSS = Calgary Depression Scale for Schizophrenia; PSP = Personal and Social Performance Scale; TMT = Trail Making Test, Part A; BACS-SC = Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) Symbol-Coding; HVLT-R = Hopkins Verbal Learning Test-Revised; BVMT-R = Brief Visuospatial Memory Test-Revised; WMS-III-SS = Wechsler Memory Scale – 3rd Ed – Spatial Span; LNS = Letter-Number-Span; NAB = Neuropsychological Assessment Battery; CPT-IP = Continuous Performance Test – Identical Pairs; MSCEIT-ME = Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test – Managing Emotions.

[†] Risperidone and paliperidone doses were calculated using the international consensus of antipsychotic dosing by Gardner et al., 2010 (Am J Psychiatry 2010; 167: 686–693).

[‡] Higher scores for all cognitive tasks reflect better cognitive performance with the exception of TMT. As TMT is measured in seconds, higher values in this test indicate worse cognitive performance.

Table 3
Results of the linear mixed models exploring longitudinal changes in social functioning (PSP scores).

Fixed effects	Model 1 (main analysis)					Model 2 (sensitivity analysis)				
	Estimate	SE	df	t	p	Estimate	SE	df	t	p
Intercept	94.76	6.88	25.07	13.78	<0.001	94.19	6.40	25.62	14.72	<0.001
Time (visit)	3.11	0.66	48.71	4.70	<0.001	4.61	0.87	47.23	5.31	<0.001
Female	−1.34	4.56	23.44	−0.29	0.857	−1.04	4.11	22.27	−0.25	0.803
Age	−0.09	0.17	23.07	−0.53	0.604	−0.03	0.16	21.83	−0.195	0.847
Baseline PANSS negative score	−1.62	0.36	23.13	−4.46	<0.001	−1.66	0.33	21.92	−5.07	<0.001
High PP dose (100 mg or higher vs. lower doses)						−1.11	3.87	49.42	−0.29	0.776
Time × High PP dose						−3.21	1.26	47.60	−2.55	0.014

Abbreviations: SE = Standard error; df = degrees of freedom; PSP = Personal and Social Performance Scale; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; PP = Paliperidone palmitate.

improvement in social functioning among those patients receiving lower PP doses. However, as our study is a nonrandomized, open-label, uncontrolled study, it is difficult to determine whether the lower improvement in social functioning by patients receiving higher PP doses is secondary to the effects of the dosing of PP or whether it could be an indicator of a more severe psychotic phenotype that requires higher doses of PP. In line with this possibility, baseline PSP scores of patients who received higher PP doses were also lower than those of patients who were administered lower PP doses. Another possibility is that PP at higher doses might worsen negative symptoms, which in turn could limit the effectiveness of the drug in improving social functioning. Previous studies focused on first-episode psychosis have reported better functional recovery with a dose reduction strategy when compared to maintenance treatment (Wunderink et al., 2013). Evidence of a reduction in antipsychotic dosing in stable patients with chronic schizophrenia is scarce, with a recent pilot clinical trial (Huhn et al., 2021) suggesting that it might be a feasible option, although these results need to be confirmed in larger trials. Future randomized clinical trials using lower and higher PP doses are required to confirm our findings and to explore the potential benefit of lower PP doses on social functioning.

The improvement in cognitive abilities over time is also in accordance with previous studies reporting cognitive improvements with paliperidone treatment (Kim et al., 2012; Noh et al., 2020; Suzuki et al., 2014; Takekita et al., 2016). Basic laboratory studies also reinforce a potential neuroprotective effect of paliperidone due to a reduction in caspase-3 activity and protection against apoptosis (Gassó et al., 2012) and an increase in BDNF activity (Wu et al., 2018). In contrast with the social functioning outcome, PP doses did not influence longitudinal changes in cognitive abilities, suggesting that the improvement in cognitive functioning is independent of the dose of PP. All cognitive

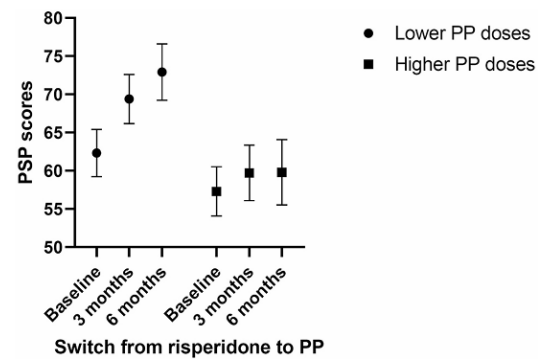


Fig. 1. Longitudinal changes in PSP scores after switching from risperidone to paliperidone palmitate among 27 patients with follow-up data. Abbreviations: PSP = Personal and Social Performance Scale; PP = Paliperidone palmitate. Lower PP doses: 50 mg or 75 mg of PP; higher PP doses: 100 mg or higher doses of PP. Data are represented as the mean ± standard deviation.

Table 4
Results of the linear mixed models exploring longitudinal changes in cognitive functioning.

Cognitive task	Time (visit)		Female		Age		Education level		PANSS negative score (baseline)	
	t	p	t	p	t	p	t	p	t	p
TMT	-3.75	<0.001	-0.50	0.623	2.22	0.037	-0.37	0.715	3.66	0.001
BACS-SC	4.38	<0.001	0.38	0.710	-1.78	0.089	1.09	0.288	-2.25	0.035
Fluency	1.38	0.174	-0.70	0.493	-0.09	0.927	1.13	0.270	-1.71	0.102
HVLT-R	-1.62	0.111	1.16	0.259	-1.04	0.309	1.24	0.229	-0.76	0.458
BVMT-R	2.58	0.013	-0.84	0.410	-2.48	0.021	1.40	0.176	0.05	0.964
WMS-III-SS	2.39	0.021	-1.19	0.244	-1.07	0.297	0.26	0.801	-2.56	0.018
LNS	0.61	0.548	-0.17	0.864	-0.86	0.400	1.25	0.226	-1.33	0.201
NAB Mazes	3.73	<0.001	-0.61	0.546	-1.32	0.200	-0.39	0.702	-1.83	0.081
CPT-IP	2.73	0.009	-0.08	0.936	0.03	0.978	0.44	0.662	-0.75	0.464
MSCEIT-ME	0.88	0.384	-0.45	0.659	-1.41	0.174	-0.76	0.456	-1.26	0.221

Abbreviations: PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; TMT = Trail Making Test, Part A; BACS-SC = Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) Symbol-Coding; HVLT-R = Hopkins Verbal Learning Test – Revised; BVMT-R = Brief Visuospatial Memory Test – Revised; WMS-III-SS = Wechsler Memory Scale – 3rd Ed – Spatial Span; LNS = Letter-Number-Span; NAB = Neuropsychological Assessment Battery; CPT-IP = Continuous Performance Test – Identical Pairs; MSCEIT-ME = Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT) – Managing Emotions.

analyses were adjusted for negative symptoms, which suggests that the improvement of cognitive abilities is independent of the severity of negative symptoms.

Previous research suggests that dose reduction in antipsychotic treatment in patients with schizophrenia is associated with cognitive improvements (Singh et al., 2022; Takeuchi et al., 2013; Tani et al., 2020; Zhou et al., 2018), particularly in neurocognitive domains dealing with processing speed (Singh et al., 2022; Takeuchi et al., 2013; Tani et al., 2020), verbal and working memory (Takeuchi et al., 2013; Zhou et al., 2018) and attention (Singh et al., 2022). We failed to find an association between antipsychotic dose reduction and performance in neurocognitive domains. We found, however, an improvement in social cognitive tasks. Although most previous studies have focused on neurocognitive domains, other studies that also explored changes in MATRICS domains after a reduction in antipsychotic doses did not report improvements in the MSCEIT-ME task (Zhou et al., 2018). The greater improvement in social cognition in those patients with a reduction in PP doses during follow-up is a finding that needs to be replicated by other studies, as studies assessing social cognition are lacking.

The improvement in social functioning after the switch might be partially explained by an improvement in cognitive abilities, as it is known that cognitive impairments are predictors of social functioning in schizophrenia (Cowman et al., 2021). Interestingly, social cognition is one of the cognitive domains most strongly associated with concurrent and long-term social functioning (Cowman et al., 2021). Our findings highlight the need to study whether the antipsychotic reduction in stable patients with schizophrenia might improve social cognition abilities which in turn improve social functioning. This hypothesis would be in accordance with previous studies that have reported superior long-term recovery rates with antipsychotic dose reduction strategies when compared with maintaining the antipsychotic dose (Wunderink et al., 2013).

The better cognitive profile of paliperidone compared to risperidone could be partially explained by pharmacodynamic differences between the two drugs. In contrast to risperidone, paliperidone has a low affinity for muscarinic receptors, with scarcely any central or peripheral anticholinergic effects, which might be beneficial for cognitive effects (Álamo and López Muñoz, 2013). Paliperidone shows a faster speed of dissociation from the D2 receptor (1 min) than risperidone (27 min). It has been suggested that faster dissociation times from dopamine D2 receptors better accommodate physiological dopamine transmission, with fewer extrapyramidal effects associated with nigrostriatal modulation and potentially benefiting cognitive outcomes (Álamo and López Muñoz, 2013).

A clinical implication of our study is that among patients with schizophrenia receiving risperidone, a switch to PP might be followed by

an improvement in social functioning and cognitive performance. Therefore, in patients with schizophrenia receiving risperidone with some degree of cognitive impairment, switching to PP could be a feasible therapeutic strategy to alleviate this type of adverse effect.

Some limitations of our study need to be mentioned. First, the open-label, nonrandomized and uncontrolled design of our study includes the possibility of selection biases regarding the population that was offered to be switched from risperidone to PP, as well as in the analyses of PP doses, as they were decided by routine clinical practice. Second, the relatively small sample size, with 28.9% of patients not completing the follow-up, limits the statistical power to detect small longitudinal changes in the studied outcomes or to assess sex differences in the longitudinal changes, particularly because the number of women in our study was low. Although the drop-out rate of our study might be considered substantial (39.5% missed at least one follow-up assessment), it is important to mention that similar drop-out rates have been reported in clinical trials including patients with schizophrenia and follow-up periods of 6 months (40% drop-outs in Kim et al., 2021; 30% drop-outs in Takekita et al., 2016). Third, we did not assess risperidone or paliperidone concentrations in plasma, which could be useful to control for potential differences in social functioning during PP dosing.

There are, however, some strengths that merit discussion. First, we explored the switch from risperidone to PP, including patients with schizophrenia who were receiving antipsychotic monotherapy with stable medication for two months. Second, we included extensive phenotyping with the administration of psychometric scales and a full cognitive battery. Third, we included a follow-up of 6 months, which allowed us to detect longitudinal changes in social functioning and cognitive performance.

In conclusion, our study suggests that switching from risperidone to PP among patients with schizophrenia is associated with an improvement in social functioning and cognitive performance in tasks dealing with processing speed, visual and working memory, reasoning and problem solving, and attention. A greater improvement in social functioning was observed in those patients who received lower doses of PP during follow-up.

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110619>.

Disclosure

Although our institution was the promoter of the project (I3PT – PI: Javier Labad), this study was financially supported by Janssen. This pharmaceutical company did not participate in the design of the study or the analyses of the data obtained during the study.

Ethics statement

The study was carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans.

All patients were informed about the study and signed a written informed consent form before participation in the study. Ethical approval was obtained by the Ethics Committee of Parc Taulí Hospital.

CRediT authorship contribution statement

Meritxell Tost: Data curation, Investigation, Methodology, Resources, Writing – original draft, Writing – review & editing. **Alex González-Rodríguez:** Investigation, Resources. **Raquel Aguayo:** Investigation, Resources. **Aida Álvarez:** Investigation, Resources. **Itziar Montalvo:** Investigation, Methodology, Resources. **Juan David Barbero:** Investigation, Resources. **Rosa Gabernet:** Investigation, Resources. **Eduard Izquierdo:** Investigation, Resources. **Igor Merodio:** Investigation, Resources. **José Antonio Monreal:** Resources, Writing – review & editing. **Diego Palao:** Writing – review & editing. **Javier Labad:** Conceptualization, Formal analysis, Investigation, Software, Supervision, Visualization, Project administration, Writing – review & editing.

Declaration of Competing Interest

JL has received honouraria for lectures or advisory boards from Janssen, Otsuka, Lundbeck and Angelini. AGR and AA have received honouraria or paid travel from Janssen, Lundbeck-Otsuka and Angelini.

Data availability

Data will be made available on request.

References

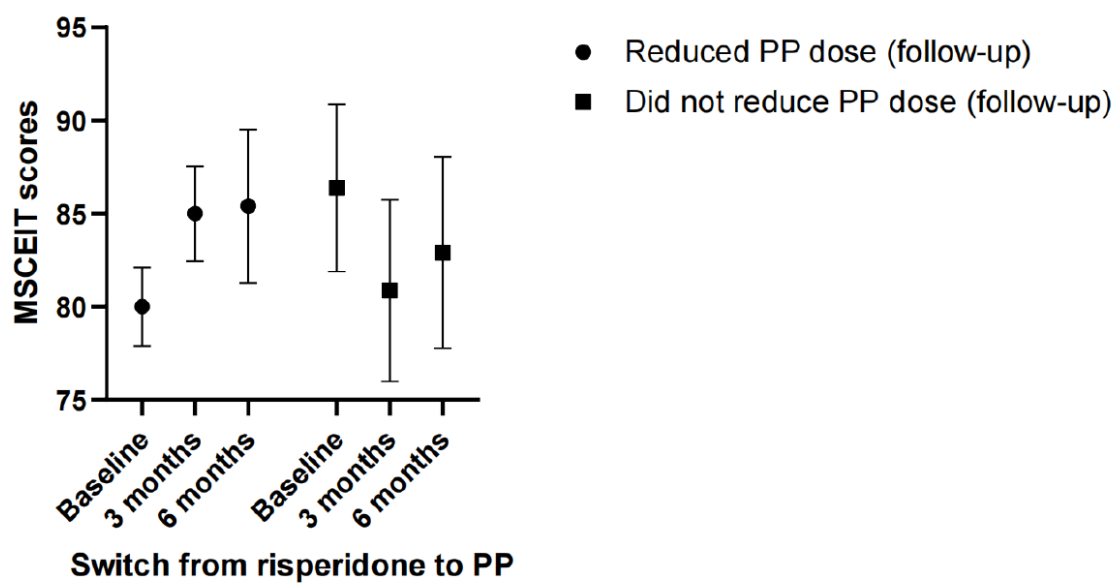
- Addington, D., Addington, J., Maticka-Tyndale, E., 1993. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *Br. J. Psychiatry. Suppl.* 39–44.
- Álamo, C., López Muñoz, F., 2013. The pharmacological role and clinical applications of Antipsychotics' active metabolites: Paliperidone versus risperidone. *Clin. Exp. Pharmacol.* 3, 1–12. <https://doi.org/10.4172/2161-1459.1000117>.
- Bender, R., Lange, S., 2001. Adjusting for multiple testing—when and how? *J. Clin. Epidemiol.* 54, 343–349.
- Cowman, M., Holleran, L., Lonergan, E., O'Connor, K., Birchwood, M., Donohoe, G., 2021. Cognitive predictors of social and occupational functioning in early psychosis: a systematic review and Meta-analysis of cross-sectional and longitudinal data. *Schizophr. Bull.* 47, 1243–1253. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab033>.
- Fett, A.K.J., Viechtbauer, W., Dominguez, M.G., Penn, D.L., van Os, J., Krabbendam, L., 2011. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 573–588. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.001>.
- Gassó, P., Mas, S., Molina, O., Bernardo, M., Lafuente, A., Parellada, E., 2012. Neurotoxic/neuroprotective activity of haloperidol, risperidone and paliperidone in neuroblastoma cells. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 36, 71–77. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.08.010>.
- Gattaz, W.F., Campos, J.A., Lacerda, A.L., Henna, E., Ruschel, S.I., Bressan, R.A., de Oliveira, I.R., Rocha, F.L., Grabowski, H.M., Sacomani Jr., E., Louzã, M.R., Quevedo, J., Elkins, H., Zorzetto Filho, D., Périco Cde, A., Lawson, F.L., Appolinário, J.C., 2014. Switching from oral risperidone to flexibly dosed oral paliperidone extended-release: Core symptoms, satisfaction, and quality of life in patients with stable but symptomatic schizophrenia: the RISPALI study. *Curr. Med. Res. Opin.* 30, 695–709. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.869201>.
- Green, M.F., Kern, R.S., Heaton, R.K., 2004. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr. Res.* 72, 41–51. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.009>.
- Hori, H., Katsuki, A., Atake, K., Yoshimura, R., 2018. Effects of continuing Oral risperidone vs. switching from risperidone to paliperidone long-acting injection on cognitive function in stable schizophrenia patients: a pilot study. *Front. Psychiatry* 9, 74. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00074>.
- Huhn, M., Leucht, C., Rothe, P., Dold, M., Heres, S., Bornschein, S., Schneider-Axmann, T., Hasan, A., Leucht, S., 2021. Reducing antipsychotic drugs in stable patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized controlled pilot trial. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 271, 293–302. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01109-y>.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Vital-Herne, M., Fuentes, L.S., 1990. The positive and negative syndrome scale—Spanish adaptation. *J. Nerv. Ment. Dis.* 178, 510–517. <https://doi.org/10.1097/00005053-199017880-00007>.
- Kim, E.Y., Chang, S.M., Shim, J.C., Joo, E.J., Kim, J.J., Kim, Y.S., Ahn, Y.M., 2013. Long-term effectiveness of flexibly dosed paliperidone extended-release: comparison among patients with schizophrenia switching from risperidone and other antipsychotic agents. *Curr. Med. Res. Opin.* 29, 1231–1240. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.816277>.
- Kim, S., Kim, S., Koh, M., Choi, G., Kim, J.J., Paik, I.H., Kim, S.H., Choi, Y.S., Lee, Y., Suh, J., Takeuchi, H., Uchida, H., Kim, E., 2021. Effects of long-acting injectable Paliperidone palmitate on clinical and functional outcomes in patients with schizophrenia based on illness duration. *J. Clin. Psychiatry* 82, 20m13446 <https://doi.org/10.4088/JCP.20m13446> (PMID: 33434958).
- Kim, S.W., Chung, Y.C., Lee, Y.H., Lee, J.H., Kim, S.Y., Bae, K.Y., Kim, J.M., Shin, I.S., Yoon, J.S., 2012. Paliperidone ER versus risperidone for neurocognitive function in patients with schizophrenia: a randomized, open-label, controlled trial. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 27, 267–274. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e328328356acac>.
- Koshikawa, Y., Takekita, Y., Kato, M., Sakai, S., Onohara, A., Sunada, N., Nishida, K., Yoshimura, M., Fabbri, C., Serretti, A., Kinoshita, T., 2016. The comparative effects of risperidone long-acting injection and paliperidone palmitate on social functioning in schizophrenia: a 6-month, open-label, randomized controlled pilot trial. *Neuropsychobiology* 73, 35–42. <https://doi.org/10.1159/000442209>.
- Lloyd, K., Latif, M.A., Simpson, S., Shrestha, K.L., 2010. Switching stable patients with schizophrenia from depot and oral antipsychotics to long-acting injectable risperidone: efficacy, quality of life and functional outcome. *Hum. Psychopharmacol.* 25, 243–252. <https://doi.org/10.1002/hup.1108>.
- Montalvo, I., 2018. Hiperprolactinemia en psicosis tempranas: impacto en el rendimiento cognitivo y la funcionalidad de los pacientes [PhD thesis]. Universitat Rovira i Virgili, Reus. Spain. <http://hdl.handle.net/10803/586259>.
- Montalvo, I., Ortega, L., López, X., Solé, M., Monseny, R., Franch, J., Vilella, E., Labad, J., 2013. Changes in prolactin levels and sexual function in young psychotic patients after switching from long-acting injectable risperidone to paliperidone palmitate. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 28, 46–49. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32832835ba832>.
- Morosini, P.L., Magliano, L., Brambilla, L., Ugolini, S., Pioli, R., 2000. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr. Scand.* 101, 323–329. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2000.101004323.x>.
- Noh, S., Na, E., Park, S.J., Kim, S.H., Evins, A.E., Roh, S., 2020. Effects of various antipsychotics on driving-related cognitive performance in adults with schizophrenia. *J. Psychiatry. Res.* 131, 152–159. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.08.029>.
- Nuechterlein, K.H., Green, M.F., Kern, R.S., Baade, L.E., Barch, D.M., Cohen, J.D., Essock, S., Fenton, W.S., Frese, F.J., Gold, J.M., Goldberg, T., Heaton, R.K., Keefe, R. S.E., Kraemer, H., Meshulam-Gately, R., Seidman, L.J., Stover, E., Weinberger, D.R., Young, A.S., Zalcman, S., Marder, S.R., 2008. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am. J. Psychiatry* 165, 203–213. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07010042>.
- Schreiner, A., Bergmans, P., Cherubin, P., Keim, S., Llorca, P.M., Cosar, B., Petralia, A., Corrivetti, G., Hargarter, L., 2015. Paliperidone palmitate in non-acute patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with risperidone long-acting therapy or frequently used conventional depot antipsychotics. *J. Psychopharmacol.* 29, 910–922. <https://doi.org/10.1177/0269881115586284>.
- Singh, A., Kumar, V., Pathak, H., Jacob, A.A., Venkatasubramanian, G., Varambally, S., Rao, N.P., 2022. Effect of antipsychotic dose reduction on cognitive function in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 308, 114383 <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114383>.
- Suzuki, H., Gen, K., Inoue, Y., Hibino, H., Mikami, A., Matsumoto, H., Mikami, K., 2014. The influence of switching from risperidone to paliperidone on the extrapyramidal symptoms and cognitive function in elderly patients with schizophrenia: a preliminary open-label trial. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 18, 58–62. <https://doi.org/10.3109/13651501.2013.845218>.
- Taipale, H., Mittendorf-Rutz, E., Alexanderson, K., Majak, M., Mehtälä, J., Hoti, F., Jedenius, E., Enksson, D., Leval, A., Sermon, J., Tanskanen, A., Tiihonen, J., 2017. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 197, 274–280. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.12.010>.
- Taipale, H., Mehtälä, J., Tanskanen, A., Tiihonen, J., 2018. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs for Rehospitalization in schizophrenia—a Nationwide study with 20-year follow-up. *Schizophr. Bull.* 44, 1381–1387. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx176>.
- Takekita, Y., Koshikawa, Y., Fabbri, C., Sakai, S., Sunada, N., Onohara, A., Nishida, K., Yoshimura, M., Kato, M., Serretti, A., Kinoshita, T., 2016. Cognitive function and risperidone long-acting injection vs. paliperidone palmitate in schizophrenia: a 6-month, open-label, randomized, pilot trial. *BMC Psychiatry* 16, 172. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0883-9>.
- Takeuchi, H., Suzuki, T., Remington, G., Bies, R.R., Abe, T., Graff-Guerrero, A., Watanabe, K., Mimura, M., Uchida, H., 2013. Effects of risperidone and olanzapine dose reduction on cognitive function in stable patients with schizophrenia: an open-label, randomized, controlled, pilot study. *Schizophr. Bull.* 39, 993–998. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt090>.
- Tani, H., Takasu, S., Uchida, H., Suzuki, T., Mimura, M., Takeuchi, H., 2020. Factors associated with successful antipsychotic dose reduction in schizophrenia: a systematic review of prospective clinical trials and meta-analysis of randomized

M. Tost et al.

Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry 120 (2023) 110619

- controlled trials. *Neuropsychopharmacology*. 45, 887–901. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0573-7>.
- Taylor, D., 2009. Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic long-acting injections: a review. *Br. J. Psychiatry* 52, S13–S19. <https://doi.org/10.1192/bjp.195.52.s13>.
- Tiihonen, J., Mittendorf-Rutz, E., Majak, M., Mehtälä, J., Hoti, F., Jedenius, E., Enkusson, D., Leval, A., Sermon, J., Tanskanen, A., Taipale, H., 2017. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 74, 686–693. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1322>.
- Wu, R.Q., Lin, C.G., Zhang, W., Lin, X.D., Chen, X.S., Chen, C., Zhang, L.J., Huang, Z.Y., Chen, G.D., Xu, D.L., Lin, Z.G., Zhang, M.D., 2018. Effects of risperidone and Paliperidone on brain-derived neurotrophic factor and N400 in first-episode schizophrenia. *Chin. Med. J.* 131, 2297–2301. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.241802>.
- Wunderink, L., Nieboer, R.M., Wiersma, D., Sytema, S., Nienhuis, F.J., 2013. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy. *JAMA Psychiatry* 70, 913–920. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.19>.
- Zhou, Y., Li, G., Li, D., Cui, H., Ning, Y., 2018. Dose reduction of risperidone and olanzapine can improve cognitive function and negative symptoms in stable schizophrenic patients: a single-blinded, 52-week, randomized controlled study. *J. Psychopharmacol.* 32, 524–532. <https://doi.org/10.1177/0269881118756062>.

Figure S1. Longitudinal changes in social cognition in patients with or without a reduction in antipsychotic doses over the follow-up period.



Abbreviations: MSCEIT= Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test; PP= Paliperidone palmitate.



ORIGINAL ARTICLE

Sex differences in changes in prolactin levels and sexual function after switching from risperidone to paliperidone palmitate in schizophrenia



Meritxell Tost^{a,b}, Juan David Barbero^a, Itziar Montalvo^{a,b,d},
Alexandre González-Rodríguez^c, Raquel Aguayo^a, Aida Álvarez^c, Rosa Gabernet^e,
Eduard Izquierdo^c, Igor Merodio^a, Siddarta Acebillo^a, Diego Palao^{a,b,d}, Javier Labad^{d,e,*}

^a Department of Mental Health, Parc Taulí Hospital Universitari, I3PT. Sabadell, Barcelona, Spain

^b Department of Psychiatry and Legal Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallès, Barcelona, Spain

^c Department of Mental Health, Hospital Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, Spain

^d CIBERSAM. Sabadell, Barcelona, Spain

^e Department of Mental Health and Addictions, Consorci Sanitari del Maresme. Mataró, Barcelona, Spain

Received 28 November 2023; accepted 15 March 2024

Available online xxx

KEYWORDS

Prolactin;
Risperidone;
Paliperidone
palmitate;
Sexual dysfunction;
Sex differences

Abstract

Background and objectives: Hyperprolactinaemia is a significant side effect of antipsychotic medications and may cause sexual dysfunction. Although risperidone and paliperidone can induce prolactin elevation, previous studies suggest that switching from risperidone long-acting injectable (LAI) to paliperidone palmitate (PP) might reduce prolactin concentrations in early psychosis patients. We aimed to evaluate the effect of switching from risperidone to PP on sexual functionality and prolactin levels in patients with schizophrenia.

Methods: We studied 38 patients with schizophrenia who were treated with risperidone (oral or R-LAI) monotherapy at stable doses for at least two months and had an indication to be switched to PP by their psychiatrists. Three assessments were completed: 1) baseline (preswitch), 2) 3 months post-switch, and 3) 6 months post-switch. Prolactin concentrations in plasma were determined. Sexual functioning was assessed with the Arizona Sexual Experience Scale (ASEX). Statistical analyses were conducted in 27 patients who had at least one follow-up visit. Longitudinal changes in prolactin levels and sexual function after switching from risperidone to PP were analysed with linear mixed models. Significance was set at $p < 0.05$.

Results: Prolactin concentrations were reduced in women after the switch, with a significant time by sex effect ($p = 0.035$). Antipsychotic doses influenced prolactin levels ($p = 0.006$), such that higher antipsychotic doses were associated with higher prolactin concentrations. No significant differences were found in ASEX total scores at 6 months after the switch.

* Corresponding author.

E-mail address: jlabad@cscdm.cat (J. Labad).

<https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2024.100259>

0213-6163/© 2024 Sociedad Española de Psiquiatría y Salud Mental. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Conclusions: In patients with schizophrenia, switching from risperidone to PP was associated with a reduction in prolactin concentrations in women but not men.

© 2024 Sociedad Española de Psiquiatría y Salud Mental. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introduction

Lack of awareness of schizophrenia and poor adherence to treatment in patients suffering from the disease implies an increased risk of relapse and a worse long-term prognosis. Side effects are one of the leading causes of medication discontinuation. Hyperprolactinemia (HPRL) is a common finding in patients with schizophrenia, and in most cases, it is a side effect of antipsychotic medication.¹ HPRL is related to the blockade of D2 receptors in the tuberoinfundibular pathway (since dopamine inhibits prolactin secretion in the pituitary).^{2,3} An incidence of HPRL of 42 to 89 % has been described among patients taking antipsychotic drugs.^{1,4-6} Many of the main clinical consequences of HPRL involve the reproductive system, including galactorrhoea, amenorrhea, and menstrual cycle irregularities in women and erectile and ejaculation dysfunction, alteration of spermatogenesis and reduction of muscle mass in men. HPRL also causes hypogonadism and decreased libido in both sexes.^{7,8} These effects can have a negative impact on the quality of life of patients, interfere with adherence to treatment⁹ and cause exacerbation of psychotic symptoms.¹⁰

Evidence suggests that long-acting injectable (LAI) antipsychotics facilitate compliance with treatment and are more effective in preventing relapse and reducing the risk of hospitalization.¹¹⁻¹³ Risperidone and paliperidone and their LAI formulations (risperidone LAI and paliperidone palmitate, PP) are two second-generation antipsychotics that cause elevated prolactin levels.¹⁴ Although paliperidone, also called 9-hydroxyrisperidone, is the main active metabolite of risperidone, it exhibits pharmacokinetic and pharmacodynamic differences from risperidone that contribute to a better tolerability profile.¹⁵ PP can be administered monthly, compared to R-LAI, which is administered every two weeks. Previous research from our group also suggests that switching from R-LAI to PP in patients with a psychotic disorder at early stages of the disease is followed by a reduction in prolactin levels and an improvement in sexual functionality during a follow-up period of 3 months.¹⁶ Other research groups have also reported reduction in prolactin levels after switching from R-LAI to PP in male patients with schizophrenia.¹⁷

Our study aimed to replicate our previous study¹⁶ in a larger sample of patients with schizophrenia, extending the evaluation time to 6 months, as it is plausible that a longer follow-up duration might be necessary to detect clinical changes secondary to the reduction in HPRL. The main hypothesis of our study was that switching from risperidone to PP would improve sexual functionality and reduce prolactin levels in patients with schizophrenia. We included data from a larger prospective, observational, pragmatic study to assess functionality and cognition when switching from risperidone to PP.

Materials and methods

Participants

We consecutively recruited 38 patients between 18 and 60 years old with a diagnosis of schizophrenia who were attending different facilities of the Department of Mental Health (mainly the Adult Mental Health Center and the Day Hospital) at Parc Taulí Hospital (Sabadell, Spain). The sample in this study overlaps with that of another study that explored functionality and cognitive changes when switching from risperidone to PP.¹⁸ The inclusion and exclusion criteria have been described previously.¹⁸ In brief, the inclusion criteria were a DSM-IV-TR diagnosis of schizophrenia, receiving risperidone treatment (oral or R-LAI) at stable doses during the previous two months, and having a clinical indication by the referring psychiatrist to switch from risperidone to PP. The exclusion criteria included unstable medical pathologies and severe neurological pathologies, electroconvulsive therapy, pregnancy or lactation (women), cognitive alterations, substance use (alcohol, cocaine or heroin dependence or abuse disorder with active use in the previous three months), antipsychotic polytherapy or intolerance/allergy to paliperidone.

Ethical approval was obtained from the local Ethics Committee, and all participants provided written informed consent.

This was an observational, open-label, longitudinal and pragmatic study based on routine clinical practice. The decision to switch from risperidone to PP was made by the psychiatrist according to clinical criteria. In the change from risperidone to PP, the recommendations of the product were followed. In patients switching from R-LAI to PP, the dose was doubled. The doses of PP and other psychotropic drugs could be modified during the study if the referring psychiatrist of each patient considered it appropriate.

Clinical assessment and prolactin measurement

The clinical evaluation was completed by a psychiatrist with the OPCRIT checklist v.4.0, and the diagnosis of schizophrenia was generated. Three assessments were completed: 1) baseline (preswitch), 2) 3 months post-switch, and 3) 6 months post-switch.

At the baseline visit, sociodemographic and clinical variables related to the course of schizophrenia were obtained in a semistructured interview. At all visits, substance use and current psychopharmacological treatment were recorded.

The following tests were administered by the same rater to assess psychopathological status at all visits: the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)¹⁹ was used to assess positive, negative and general psychotic symptoms, and the Calgary Depression Scale for Schizophrenia²⁰ was administered to rate depression symptoms. Sexual functioning was assessed with the Arizona Sexual Experience Scale (ASEX),²¹

a self-applied 5-item scale (scored from 1 to 6) that obtains a total score between 5 and 30, with high scores indicating sexual dysfunction. Previous studies defined a dichotomous variable for clinically significant sexual dysfunction as an ASEX total score >18, a score ≥ 5 on any single item or any three items with individual scores ≥ 4 . The UKU Side Effect Rating Scale²² was used for side effect monitoring.

Hormone measurements

A fasting blood analysis was performed in the morning between 9 h and 10 h. Prolactin and sex hormone levels were determined in plasma. Plasma prolactin concentrations were measured by electrochemiluminescence immunoassays (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). The sensitivities of the assays were 0.047 ng/ml for prolactin, 5 pg/ml for oestradiol, 0.030 ng/mL for progesterone and 0.025 ng/mL for testosterone. The intra-assay and interassay coefficients of variation (CVs) were below 6 %.

Statistical analysis

The calculation of the sample size of the original study has been described elsewhere.¹⁸

Of the 38 patients who started the study, 27 (71 %) had at least one follow-up visit. Therefore, the final sample for statistical analysis was composed of 27 patients. Longitudinal changes in prolactin levels and sexual function variables after switching from risperidone to PP were analysed with linear mixed models using R and the package lme4.

The main analysis, which was hypothesis-driven, used prolactin concentrations as the main dependent variable. In this analysis, time (visit) was included as a fixed factor, along with other independent variables that were also considered fixed factors (age, sex, risperidone dose). We also tested the interaction between time (visit) and sex. Subjects were included in the model as random factors. Restricted maximum likelihood (REML) was used for fitting the model and estimating the effects of the variables included in the model. We conducted another analysis for sexual dysfunction considering ASEX scores as the main dependent variable.

Results

Twenty-two (81.5 %) participants were men. The mean age was 35 years. The mean duration of the disease was 8.9 (2.1) months, and the age of onset of the disease was 26.1 years. Men were younger than women (33.1 ± 11.9 vs. 43.8 ± 11.6 years), although this clinically relevant difference was not statistically significant. There were no significant differences between men and women in antipsychotic doses at baseline (risperidone dose: 4.2 ± 2.4 in men vs. 5.3 ± 4.2 , $p = 0.454$). The clinical and demographic characteristics of the sample are described in Table 1.

At 6 months after the switch from risperidone to PP, no significant changes in prolactin levels were detected. However, in women, prolactin concentrations were reduced (119.9 ± 65.5 to 83.0 ± 40.7 ng/ml; $p < 0.001$) with a significant time by sex interaction effect ($p = 0.035$) but no effect of age ($p = 0.72$) (Table 2). The sex by time interaction is

Table 1 Baseline sociodemographic and clinical variables of 27 patients with schizophrenia who completed follow-up visits.

	N (%) or mean (SD)
Female sex	5 (18.5 %)
Age (years)	35.0 (12.4)
Ethnicity	
European Caucasian	18 (66.7 %)
Latinoamerican	4 (14.8 %)
Arab (Maghreb)	1 (3.7 %)
Sub-Saharan African	3 (11.1 %)
Gipsy	1 (3.7 %)
Civil status	
Single	21 (77.8 %)
Married or stable couple	5 (18.5 %)
Divorced	1 (3.7 %)
Smoking	18 (66.7 %)
Cannabis use (not abuse/dependence)	5 (18.5 %)
Age at schizophrenia onset (years)	26.1 (7.4)
Number of previous psychotic episodes	2.3 (1.6)
Number of previous inpatient admissions	1.7 (1.5)
Baseline treatment	
Oral risperidone	11 (40.7 %)
R-LAI	16 (59.3 %)
Antidepressant treatment	7 (25.9 %)
Benzodiazepine treatment	10 (37.0 %)

Abbreviations: R-LAI=risperidone long-acting injectable.

depicted in Fig. 1. As shown in this figure, prolactin concentrations were relatively unchanged in men, whereas a reduction was observed in women. Antipsychotic doses (risperidone equivalents) influenced prolactin levels ($p = 0.006$), such that higher antipsychotic doses were associated with higher prolactin concentrations (Table 2).

No significant differences were found in the ASEX total scores at 6 months after the switch (Table 2). The prevalence of clinical sexual dysfunction was 51.9 % at baseline, 37.0 % at three months, and 36.4 % at 6 months. Longitudinal changes in clinical sexual dysfunction were not statistically significant ($p = 0.125$).

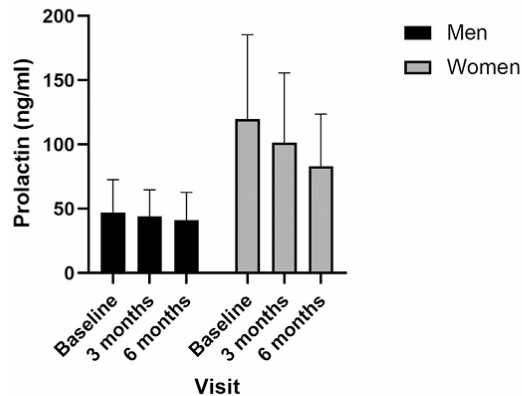
Antipsychotic doses measured as risperidone equivalents did not change during the study (Table 3). The participants did not present significant psychopathological changes in either positive psychotic symptoms or depressive symptoms.

Discussion

Our study suggests that women diagnosed with schizophrenia under treatment with risperidone have higher prolactin levels than men, and throughout follow-up, these levels remain higher. The upper limit of normal prolactin levels is usually 30% higher for women than for men, so HPRL was defined as a serum prolactin level >410 mIU/L (~ 19.3 ng/ml) for males and >510 mIU/L (~ 24.1 ng/ml) for females.²³ Prolactin concentrations in women change throughout the

Table 2 Fixed effects of the linear mixed model exploring longitudinal changes in prolactin concentrations in 27 patients with schizophrenia.

	Estimate	Std. Error	Df	T value	P value
Female sex	86.9	17.33	53.75	5.02	<0.001
Age	-0.81	0.57	55.62	1.42	0.16
Time	-4.40	5.84	48.69	-0.76	0.13
Risperidone equivalents	4.14	1.47	75.14	2.83	0.006
Time x age	0.06	0.17	49.12	0.36	0.72
Time x female sex	-11.89	5.48	48.79	-2.17	0.035

**Fig. 1** Longitudinal changes in prolactin concentrations after switching from risperidone to paliperidone palmitate in 27 patients with follow-up data.

menstrual cycle, and between premenopausal and postmenopausal women, with lower prolactin values in postmenopause.²⁴ In our sample, only one woman was younger than 40 years, which suggests that most women in our study were peri/postmenopausal. Our finding of higher mean serum prolactin levels in females is consistent with previous studies on subjects with established psychosis²⁵ and subjects with first-

episode psychosis.²⁶ This result is expected given that females are primed to respond to prolactin during physiological states such as pregnancy and breast feeding.²³ The reduction in prolactin concentration after switching to PP that is observed more clearly in women is in accordance with other studies that have suggested sex differences in the relationship between risperidone metabolism and plasma prolactin levels in psychiatric patients.²⁶ In the study by Suzuki et al,²⁷ a positive correlation was found between 9-OH-risperidone and prolactin concentrations in women but not in men, suggesting that risperidone and paliperidone metabolism might be influenced by sex.

Our study has several clinical implications. The results suggest that switching from R to PP in women with schizophrenia and HPRL could be an option before considering other strategies that have been recommended for improving antipsychotic-induced HPRL, such as adding aripiprazole.²⁸ In a previous study by our group conducted in early psychotic patients,¹⁶ prolactin levels were reduced after switching from R-LAI to PP, although we did not assess sex differences in that study. Our current study replicates the findings by Montalvo et al¹⁶ in a sample of chronic patients with schizophrenia, which suggests that switching from R to PP might be useful in a wider population (both early psychosis and chronic schizophrenia). Moreover, other studies have also reported a reduction in prolactin concentrations after switching from risperidone to paliperidone in elderly individuals.²⁹

Table 3 Longitudinal changes in continuous variables.

	Baseline N = 27	3 months N = 27	6 months N = 18
Risperidone/paliperidone dose (risperidone equivalents, mg/day)	4.4 (2.7)	3.8 (2.1)	3.6 (2.0)
Body mass index	30.3 (7.3)	30.5 (6.3)	30.5 (6.7)
PANSS positive score	9.6 (3.0)	8.9 (2.9)	9.3 (2.8)
PANSS negative score	21.1 (5.6)	19.2 (6.1)	17.8 (6.1)
PANSS general score	23.6 (5.1)	22.0 (4.3)	21.9 (4.0)
CDSS	0.4 (1.1)	0.1 (0.4)	0.1 (0.3)
ASEX	17.8 (5.5)	16.1 (5.8)	16.6 (6.3)
Prolactin concentration (ng/ml)			
Male sex	47.2 (25.4)	44.2 (20.4)	41.3 (21.4)
Female sex	119.9 (65.5)	101.5 (54.3)	83.0 (40.7)
Testosterone concentration, ng/ml (men)	4.0 (1.4)	4.1 (1.6)	4.0 (1.5)
Oestradiol concentration, pg/ml (women)	33.2 (33.2)	33.8 (34.4)	56.0 (64.1)
Progesterone concentration, ng/ml (women)	0.8 (1.3)	1.5 (2.3)	2.8 (4.6)

Data are shown as mean (SD).

Abbreviations: PANSS= Positive and Negative Syndrome Scale; CDSS= Calgary Depression Scale for Schizophrenia; ASEX= Arizona Sexual Experience Scale.

Previous studies have postulated that the difference in the pharmacokinetics of risperidone and paliperidone palmitate could explain the reduction in prolactin levels after the switch. Since we did not determine the levels of 9-hydroxyrisperidone before and after the switch, we do not know if the changes in prolactin levels could be explained by changes in 9-hydroxyrisperidone levels due to the different metabolisms of risperidone-LAI and PP. Madaan et al³⁰ suggested that HPRL in patients treated with risperidone-LAI or PP is driven by 9-OH-risperidone and the higher occupancy of D2 at the pituitary level compared with the striatum. As already mentioned, Suzuki et al²⁷ reported sex differences in the relationship between 9-OH-risperidone and prolactin concentrations. In our study, there were no sex differences in risperidone doses, and mixed linear regression analyses were adjusted for risperidone equivalents, which suggests that sex differences are independent of antipsychotic dosing.

Another potential explanation for the observed sex differences could be the existence of differences in treatment adherence between men and women at baseline. As poor treatment adherence is more common in male than in female psychiatric patients,^{31–34} if male participants had poorer adherence to oral risperidone at baseline, the reduction in prolactin concentrations could also be smaller than that in compliant participants.

In relation to sexual dysfunction, we did not observe improvements in ASEX total scores after the switch. Although a slight reduction in clinically significant sexual dysfunction was observed, this difference was not statistically significant. This result is consistent with a previous study by our group¹⁶ that did not report improvements in sexual dysfunction after the switch from R-LAI to PP. In this study, we included patients with chronic schizophrenia who had a longer duration of illness and more negative symptoms than the participants in the study by Montalvo et al,¹⁶ two variables that could contribute to a poorer response in sexual dysfunction, as negative symptoms are known risk factors for this condition.³⁵

The main limitation of our study is that it was not randomized, allowing for the possibility of selection bias. The number of women was also low, which limits the possibility of exploring many clinical predictors of prolactin changes in each sex or conducting sex-stratified analyses for exploring longitudinal changes in categorical outcomes (e.g., clinically significant sexual dysfunction). The variability in prolactin concentrations throughout the menstrual cycle might be deemed a limitation, given our inclusion of both premenopausal and postmenopausal women. However, considering that 4 out of 5 women were over 40 years old, we anticipate fewer fluctuations in prolactin concentrations compared to if they were younger. Study strengths include the inclusion of participants recruited in real-world clinical practice under pragmatic conditions, as well as the follow-up period of 6 months, which extends the evidence of other previous studies that have used shorter follow-up periods.¹⁸

Conclusions

Switching from risperidone to PP might reduce prolactin concentrations in women with schizophrenia without

changes in sexual dysfunction. Therefore, the strategy of switching from risperidone to PP in women with schizophrenia and HPRL could be a therapeutic option for improving prolactin concentrations before considering other prolactin-reducing therapeutic strategies (e.g., aripiprazole addition, switching to aripiprazole or cabergoline treatment).

Ethics statement

The study was carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans.

All patients were informed about the study and signed a written informed consent form before participation in the study. Ethical approval was obtained by the Ethics Committee of Parc Taulí Hospital.

Declaration of competing interest

Javier Labad has received honouraria for lectures or advisory boards from Janssen, Otsuka, Lundbeck, Angelini, Rovi, Idorsia and Casen Recordati. Alexandre González-Rodríguez and Aida Álvarez have received honouraria or paid travel from Janssen, Lundbeck-Otsuka and Angelini.

Funding

This study was financially supported by Janssen. Our institution was the promoter of the project (I3PT – PI: Javier Labad). Janssen did not participate in the design of the study or the analyses of the data obtained during the study.

References

- Halbreich U, Kahn LS. Hyperprolactinemia and schizophrenia: mechanisms and clinical aspects. *J Psychiatr Pract.* 2003;9:344–53. <https://doi.org/10.1097/00131746-200309000-00003>.
- Maguire GA. Prolactin elevation with antipsychotic medications: mechanisms of action and clinical consequences. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(Suppl 4):56–62.
- Cookson J, Hodgson R, Wildgust HJ. Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis. *J Psychopharmacol.* 2012;26(5 Suppl):42–51. <https://doi.org/10.1177/0269881112442016>.
- Melkersson K. Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:761–7. <https://doi.org/10.4088/jcp.v66n0614>.
- Johnsen E, Kroken RA, Abaza M, Olberg H, Jørgensen HA. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a cross-sectional survey. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28:686–90. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31818ba5d8>.
- Wang ZM, Xiang YT, An FR, Correll CU, Ungvari GS, Wang CY, et al. Frequency of hyperprolactinemia and its associations with demographic and clinical characteristics and antipsychotic medications in psychiatric inpatients in China. *Perspect Psychiatr Care.* 2014;50:257–63. <https://doi.org/10.1111/ppc.12050>.
- Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs.*

- 2004;64:2291–314. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464200-000038>.
8. Zhang-Wong JH, Seeman MV. Antipsychotic drugs, menstrual regularity and osteoporosis risk. *Arch Womens Ment Health*. 2002;5:93–8. <https://doi.org/10.1007/s00737-002-0002-4>.
 9. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353:1209–23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA051688>.
 10. Inder WJ, Castle D. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011;45:830–7. <https://doi.org/10.3109/00048674.2011.589044>.
 11. Kirson NY, Weiden PJ, Yermakov S, Huang W, Samuelson T, Offord SJ, et al. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *J Clin Psychiatry*. 2013;74:568–75. <https://doi.org/10.4088/JCP.12r08167>.
 12. Taipale H, Mehtälä J, Tanskanen A, Tiihonen J. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs for rehospitalization in schizophrenia—a nationwide study with 20-year follow-up. *Schizophr Bull*. 2018;44:1381–7. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx176>.
 13. Tiihonen J, Mittendorf-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jendenius E, et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:686–93. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1322>.
 14. Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382:951–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3).
 15. López-Muñoz F, Álamo González C. The pharmacological role and clinical applications of antipsychotics' active metabolites: paliperidone versus risperidone. *Clin Exp Pharmacol*. 2013;3.
 16. Montalvo I, Ortega L, López X, Solé M, Monseny R, Franch J, et al. Changes in prolactin levels and sexual function in young psychotic patients after switching from long-acting injectable risperidone to paliperidone palmitate. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013;28:46–9. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32835ba832>.
 17. Nakamura M, Nagamine T, Sato G, Besho K. Prolactin levels after switching to paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *Innov Clin Neurosci*. 2016;13:28–30.
 18. Tost M, González-Rodríguez A, Aguayo R, Álvarez A, Montalvo I, Barbero JD, et al. Switching from risperidone to paliperidone palmitate in schizophrenia: changes in social functioning and cognitive performance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2023;120:110619. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110619>.
 19. Kay SR, Fiszbein A, Vital-Herne M, Fuentes LS. The positive and negative syndrome scale—Spanish adaptation. *J Nerv Ment Dis*. 1990;178:510–7.
 20. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry*. 1993(22):39–44. Suppl.
 21. McGahuey CA, Gelenberg AJ, Laukes CA, Moreno FA, Delgado PL, McKnight KM, et al. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *J Sex Marital Ther*. 2000;26:25–40. <https://doi.org/10.1080/009262300278623>.
 22. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand*. 1987;334:1–100. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x>. Suppl.
 23. Lally J, Ajnakina O, Stubbs B, Williams HR, Colizzi M, Carra E, et al. Hyperprolactinaemia in first episode psychosis - a longitudinal assessment. *Schizophr Res*. 2017;189:117–25. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.07.037>.
 24. Tanner MJ, Hadlow NC, Wardrop R. Variation of female prolactin levels with menopausal status and phase of menstrual cycle. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2011;51:321–4. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2011.01321.x>.
 25. Bushe C, Shaw M, Peveler RC. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia. *J Psychopharmacol*. 2008;22(2 suppl):46–55. <https://doi.org/10.1177/0269881107088435>.
 26. Schooler N, Rabinowitz J, Davidson M, Emsley R, Harvey PD, Kopala L, et al. Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial. *Am J Psychiatry*. 2005;162:947–53. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.5.947>.
 27. Suzuki Y, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Sugai T, Tsuneyama N, et al. Gender differences in the relationship between the risperidone metabolism and the plasma prolactin levels in psychiatric patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34:1266–8. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.07.003>.
 28. Labad J, Montalvo I, González-Rodríguez A, García-Rizo C, Crespo-Facorro B, Monreal JA, et al. Pharmacological treatment strategies for lowering prolactin in people with a psychotic disorder and hyperprolactinaemia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2020;222:88–96. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.04.031>.
 29. Suzuki H, Gen K, Otomo M, Inoue Y, Hibino H, Mikami A, et al. Study of the efficacy and safety of switching from risperidone to paliperidone in elderly patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013;67:76–82. <https://doi.org/10.1111/pcn.12026>.
 30. Madaan V, Bestha DP, Kolli V, Jauhari S, Burket RC. Clinical utility of the risperidone formulations in the management of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7:611–20. <https://doi.org/10.2147/NDT.S14385>.
 31. Fleischhacker WW, Oehl MA, Hummer M. Factors influencing compliance in schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(Suppl 16):10–3.
 32. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophr Res Treatment*. 2012;916198. <https://doi.org/10.1155/2012/916198>.
 33. Reichhart T, Pitschel-Walz G, Kissling W, Bäuml J, Schuster T, Rummel-Kluge C. Gender differences in patient and caregiver psychoeducation for schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2010;25:39–46. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2009.08.001>.
 34. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, et al. Expert consensus panel on adherence problems in serious and persistent mental illness. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(Suppl. 4):1–48.
 35. Liu D, Liu S, Xiu M, Deng H, Guo H, Liu W, et al. Sexual dysfunction in chronically medicated male inpatients with schizophrenia: prevalence, risk factors, clinical manifestations, and response to sexual arousal. *Front Psychiatry*. 2022;12:761598. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.761598>.

10. ANEXO



Targeting Hormones for Improving Cognition in Major Mood Disorders and Schizophrenia: Thyroid Hormones and Prolactin

Meritxell Tost¹ · José Antonio Monreal^{1,2} · Antonio Armario^{2,3} · Juan David Barbero^{1,2} · Jesús Cobo^{1,2} · Clemente García-Rizo^{2,4} · Miquel Bioque^{2,4} · Judith Usall^{2,5} · Elena Huerta-Ramos^{2,5} · Virginia Soria^{2,6} · PNECAT Group · Javier Labad^{1,2}

© Springer Nature Switzerland AG 2019

Abstract

Cognitive deficits are a core feature of serious mental illnesses such as major depression, bipolar disorder and schizophrenia and are a common cause of functional disability. However, the efficacy of pharmacological interventions for improving the cognitive deficits in these disorders is limited. As pro-cognitive pharmacological treatments are lacking, we aimed to review whether thyroid hormones or drugs that target prolactin may become potential candidates for ‘repurposing’ trials aiming to improve cognition. We conducted a narrative review focused on thyroid hormones and prolactin as potential targets for improving cognition in major mood disorders or schizophrenia. The role of thyroid hormones and prolactin on cognitive processes in non-psychiatric populations was also reviewed. Although clinical trials regarding these hormones are lacking, particularly in patients with schizophrenia, bipolar disorder or major depression, there is evidence from observational studies for the contribution of these hormones to cognitive processes. Patients with bipolar disorder and subclinical hypothyroidism show poorer cognitive function than euthyroid patients. In patients with early psychosis, lower free thyroxine concentrations have been associated with poorer attention whereas increased prolactin levels have been associated with poorer speed of processing. Only two small clinical trials tested the potential pro-cognitive effects of thyroid hormones, with positive findings for triiodothyronine (T3) treatment in patients receiving lithium or electroconvulsive therapy. In sum, thyroid hormones and prolactin might contribute to the cognitive performance of patients with major mood disorders and psychotic disorders. Thyroid hormones and prolactin-lowering drugs (e.g. cabergoline, aripiprazole) are candidate drugs to be tested in repurposing clinical trials aiming to improve the cognitive abilities of patients with major mood disorder and schizophrenia.

Key Points

Thyroid hormones and prolactin may contribute to the cognitive performance of patients with major depression, bipolar disorder and schizophrenia.

Treatment with thyroid hormones or prolactin-lowering drugs could improve cognition in patients with serious mental illnesses.

Drugs targeting these hormone systems are good candidates for being tested as cognitive enhancers in future clinical trials.

1 Introduction

Schizophrenia, bipolar disorder (BD) and major depressive disorder (MDD) are relatively prevalent serious mental illnesses (SMIs) that share potential negative outcomes in terms of disability [1]. Cognitive alterations, which are present in these SMIs, are a common cause of impaired functioning [2]. Longitudinal studies, including those on recent-onset MDD, BD and schizophrenia-spectrum disorders, suggest that the course of neuropsychological functioning does not appear to be diagnosis specific [3]. As pharmacological strategies for improving cognitive abilities in these disorders are still lacking, the study of biomarkers may help to identify biological factors affecting cognition in these patients and the development of pro-cognitive drugs [4]. In this regard, the study of hormones or drugs targeting hormone systems is a promising field of research. Most clinical trials aiming to explore cognitive-enhancing agents in patients with schizophrenia, BD or MDD have focused on

The members of PNECAT Group are listed in “Acknowledgements”.

✉ Javier Labad
 jlabad@tauli.cat

Extended author information available on the last page of the article

Published online: 14 October 2019

Adis

drugs targeting the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis or sex steroids. A previous systematic review by our group [5] identified positive trials for BD (mifepristone), MDD (dehydroepiandrosterone and fludrocortisone) and schizophrenia (dehydroepiandrosterone, raloxifene and pregnenolone). In addition to the HPA axis and sex steroids, other potential targets for improving cognition in schizophrenia or major mood disorders are thyroid hormones and prolactin, which have been found to be associated with psychopathological symptoms in patients with SMIs [6]. Although clinical trials regarding these hormones are lacking, particularly in patients with schizophrenia, BD or MDD, we conducted a narrative review focused on the contribution of these hormone systems to cognitive processes. This knowledge will be important in the design of future studies and clinical trials aiming to improve the cognitive abilities of those in these clinical populations.

2 Search Strategy

A computerised search was conducted focusing on studies evaluating the relationship between thyroid hormones or prolactin and cognitive performance in schizophrenia, BD and MDD. The MEDLINE database using PubMed was searched to identify English or Spanish language articles published to January 2019. The following search terms were used: (thyroid OR prolactin) AND (cognitive OR memory OR neuropsychology OR cognition) AND (depression OR bipolar disorder OR schizophrenia OR psychosis). Additional articles were identified by a search of references listed in those published studies.

3 Thyroid Hormones

3.1 Thyroid Hormones and the Brain

The action of thyroid hormones on brain function requires crossing the blood–brain–barrier (BBB), entering cells and interacting with specific receptors. The mechanisms involved have been well characterised, although some doubts remain [7, 8]. The main thyroid hormone crossing the adult BBB is believed to be thyroxine (T4), although transport of triiodothyronine (T3) is also possible. Many proteins transport thyroid hormones across plasmatic membranes, either to cross the BBB or to enter cells, but the two most relevant for BBB transport are monocarboxylate 8 transporter (MCT8) with affinity for T4 and T3 and the organic anion transporter polypeptide 1C1 (OATP1C1, encoded by the *SLCO1C1* gene) with much higher selectivity for T4. Once within the brain parenchyma, most T4 is taken by astrocytes to convert T4

to T3 by means of deiodinase type 2 (DIO2). Then, T3 can enter neurons. Although membrane and intracytoplasmatic non-genomic receptors appear to exist for thyroid hormones, the most well-characterised are genomic receptors (TRs), which regulate gene expression by acting as ligand-activated transcription factors. Two of the major TR isoforms are referred to as TR α 1 and TR β 1: TR α 1 is expressed early in embryonic development, represents 70–80% of total TR in the adult brain and is present in almost all neurons, whereas TR β 1 is expressed later in embryonic development and exhibits a more restricted tissue expression pattern in adults [9]. The expression of TR β 1 was described as moderate in the neocortex and more prominent in the hippocampus [9].

The actions of thyroid hormones in the development of a healthy brain appear to be in great part mediated by glial cells, particularly astrocytes [10], as thyroid hormones affect neuronal precursor proliferation, migration, differentiation and synapse formation. The interaction between thyroid hormones and glial cells is also relevant in the adult brain [11]. As glial cells can modulate immune responses, regulate neurotransmitter release, and control neuron metabolism, they may be new targets to improve cognitive functioning [12], particularly considering that TRs are expressed in brain regions that are important for higher order brain processing (e.g. cerebral cortex, hippocampus). Therefore, thyroid hormones might contribute to the cognitive performance of non-clinical and clinical populations.

3.2 Thyroid Hormones and Cognition in Non-psychiatric Populations

Individuals with hypothyroidism show generalised deficits in cognitive abilities such as attention, memory, language, visual perception and executive function that usually improve with levo-thyroxine (L-T4) treatment [13]. Some of these alterations have been reported even in adult patients (aged between 18 and 47 years) with subclinical hypothyroidism [14], although they are more subtle and affect specific cognitive domains such as working memory and executive function [13]. A meta-analysis of studies exploring the relationship between subclinical hypothyroidism and a composite endpoint of cognitive decline (including the incidence or prevalence of dementia, reduced Mini Mental State Examination, Wechsler Memory Scale-Revised, total memory quotient and Wechsler Adult Intelligence Scale scores) demonstrates that this association is only found in individuals younger than 75 years of age [15]. The mean values of serum TSH in the included studies ranged from 5.5 to 12.0 mIU/L in the subclinical hypothyroid groups and from 1.2 to 2.3 mIU/L in the control groups. Meta-regression analysis underscored that the risk of a composite endpoint reflecting cognitive impairment was positively associated with the degree of TSH elevation.

Several clinical trials have shown that L-T4 administration improves cognitive function in non-elderly adults with hypothyroidism and subclinical hypothyroidism [16, 17]. In studies conducted in the elderly population (aged > 65 years), patients with hypothyroidism under long-term L-T4 therapy showed no deterioration in cognitive functions or mood compared to euthyroid subjects [18]. In a clinical trial of adult patients (aged 23–69 years) receiving replacement therapy for hypothyroidism, combined therapy with T3 plus T4 did not improve cognitive or mood outcomes compared to T4 monotherapy [19]. Functional neuroimaging studies have demonstrated that brain and cognitive alterations in patients with subclinical hypothyroidism revert after a period of treatment with L-T4 [14, 20].

However, many hypothyroid patients receiving L-T4 therapy continue to complain of impaired mood and cognitive function, despite normal TSH levels [13]. A previous study reporting persistent cognitive dysfunction in attention and verbal memory in adult patients (age between 18 and 70 years) with primary hypothyroidism on L-T4 replacement therapy did not find associations with serum TSH levels or thyroid antibodies [21]. Further placebo-controlled, blinded interventional studies explored whether these patients might benefit from combined L-T3 and L-T4 therapy, rather than L-T4 monotherapy, with most studies failing to find significant improvements in cognitive function with this combined therapy [22]. Patient preference for combination treatment has been assessed in some studies. Despite no changes in mood, fatigue, well-being, or neurocognitive functions, the combined T4/T3 therapy was preferred by some patients. Patients with certain DIO2 polymorphisms, such as carriers of the single-nucleotide polymorphism *rs225014* (also known as Thr92Ala) in the DIO2 gene, tend to have a preference for combination T4/T3 replacement therapy [22]. These authors speculated that the effect of DIO2 polymorphisms on thyroid hormone bioactivity may explain why normal serum levels of T3 may not be sufficient to normalize symptoms in some hypothyroid patients receiving L-T4 replacement therapy alone. As the Thr92Ala-DIO2 is less catalytically active, individuals with the homozygous Ala/Ala genotype may show reduced DIO2 activity. A recent study with animal models suggests that disruption of cellular proteostasis and reduced Ala92-D2 activity may explain the failure of LT4 therapy in carriers of Thr92Ala-DIO2 [23].

In this line, a large multicentre clinical trial [24] including 552 hypothyroid patients under T4 therapy who were randomised to receive either combination T4/T3 therapy (original dose minus 50 µg of T4 and added 10 µg of T3) or the original dose of T4 alone showed that the single-nucleotide polymorphism *rs225014* in the DIO2 gene may predict both poorer psychological well-being on T4 monotherapy and an improved response to combination T4/T3 therapy.

3.3 Thyroid Hormones and Cognition in Major Mood Disorders (MDD and BD)

The hypothalamic–pituitary–thyroid axis has been shown to be involved in the pathophysiology and outcome of MDD [25] and BD [26, 27]. Although thyroid dysfunction has been reported in BD [28] and BD patients with rapid cycling [29], a putative thyroid endophenotype has not been confirmed [28]. There is a high prevalence, approximately 20%, of clinical and subclinical hypothyroidism in patients with resistant depression [30]. Given the reciprocal relationship between hypothyroidism and depression and its repercussions at the cognitive level, thyroid hormones could be hypothesised to improve cognitive function in both disorders. Scarce data are available on the impact of thyroid abnormalities in cognition in MDD or BD due to a lack of studies devoted to this area. Another methodological concern for studies including BD patients is that lithium, which has a positive effect on the evolution of BD and might have neuroprotective properties [31], has many actions on thyroid physiology, such as inhibition of thyroidal iodine uptake, inhibition of iodotyrosine coupling, alteration of thyroglobulin structure, and inhibition of thyroid hormone secretion [32], leading to the development of hypothyroidism and goitre. Subclinical hypothyroidism has been suggested to contribute to the cognitive impairment in verbal learning and memory of psychiatric outpatients maintained on lithium [33]. Patients with BD and comorbid subclinical hypothyroidism show poorer performance than BD patients without subclinical hypothyroidism in measures of verbal memory, attention, language, and executive functions [34]. However, it is important to underscore that lithium treatment is still the first-line treatment for the long-term treatment of BD, without cognitive effects in most cases [35]. It has been suggested that long-term lithium exposure may exert neuroprotective effects and counterbalance the hippocampal atrophy associated with BD [36].

Only a few small studies have explored whether thyroid hormone supplementation improves cognition in patients with mood disorders (Table 1). In a double-blind, placebo-controlled, crossover clinical trial of 16 outpatients on lithium (8 with subclinical hypothyroidism, 8 euthyroid), significant improvements in processing speed and motor speed were found in patients receiving T3 therapy in both thyroid status groups (subclinical hypothyroidism and euthyroid), suggesting that thyroid hormone replacement might improve cognition independently of thyroid status [37]. Another double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial including 20 in-patients with mood disorders requiring electroconvulsive therapy, T3 treatment was associated with an accelerated antidepressant response and reduced amnesic side effects [38]. Taking into account these findings, some authors [39] have proposed that adjunctive treatment with

thyroid hormones may minimise the negative cognitive effects of lithium and electroconvulsive therapies.

Although the potential use of thyroid hormones as a pro-cognitive treatment in patients suffering from mood disorders has not been adequately addressed, several studies have explored the potential use of thyroid hormones for improving symptoms in both MDD and BD. Adjunctive T3 therapy is a classical antidepressant augmentation strategy in resistant depression [40]. Studies have also shown better response rates to T3 augmentation than to T4 in MDD euthyroid patients [41]. However, T4 is also considered an effective augmentation therapy in resistant MDD [42]. To date, no clinical trials have tested whether augmentation treatment with T3 or T4 improves cognition in patients with MDD, which would be, for the abovementioned arguments, an interesting line of research in the future.

Supplementation with a high dose of L-T4 has also been proposed in some patients with treatment-refractory BD [43] and rapid cycling [44]. Previous uncontrolled trials with supraphysiological doses of L-T4 in ten euthyroid depressed women with BD assessing regional brain metabolism with positron emission tomography (PET) and the radiotracer [F-18] fluorodeoxyglucose explored the cerebral effects of L-T4 therapy [45]. In this study, patients exhibited, when compared to healthy controls, significantly higher baseline (before L-T4 treatment) activity in the right subgenual cingulate cortex, left thalamus, medial temporal lobe (right amygdala, right hippocampus), right ventral striatum, and cerebellar vermis and had lower relative activity in the bilateral middle frontal gyri. L-T4 improved mood and decreased relative activity in the right subgenual cingulate cortex, left thalamus, right amygdala, right hippocampus, right dorsal and ventral striatum, and cerebellar vermis, suggesting that L-T4 treatment may improve mood in patients with bipolar depression by affecting brain metabolism in the prefrontal, subcortical and limbic circuits. Finally, a more recent randomised, placebo-controlled PET study using the same radiotracer evaluated the effect of the addition of supraphysiological doses of L-T4 to standard treatment for bipolar depression [46]. The L-T4 group improved in depression scores and decreased activity in the thalamus (bilaterally) and the left ventral striatum compared to the group not given L-T4.

3.4 Thyroid Hormones and Cognition in Schizophrenia and Early Psychosis

Although a spectrum of thyroid function test abnormalities may exist in chronic patients with schizophrenia [47], including decreased activity of the hypothalamic–pituitary–thyroid axis, euthyroidism with a low T3 level and increased thyroid antibodies, there are fewer studies focused on the impact of thyroid hormones on non-affective psychotic disorders

than on MDD or BD patients. In fact, when the hypothalamic–pituitary–thyroid axis has been compared in affective (BD) and non-affective (schizophrenia) psychoses, more alterations have been reported in patients with BD than in those with non-affective psychoses, including increased TSH concentrations in depressed patients with BD [48] or a blunted TSH response to TRH in manic patients with schizoaffective disorder or BD [49].

Few cross-sectional studies have explored the relationship between thyroid hormone levels and cognitive function in patients with schizophrenia or psychotic disorders at early stages of the disease. In a study including 93 patients with schizophrenia that assessed TSH, free T3 and free T4 and cognitive performance with the Mini-Mental State Examination, free T3 levels were associated with better cognitive function [50]. Other cross-sectional studies [51] including young (aged 18–35 years) early psychotic patients, defined as a psychotic disorder with less than 3 years of illness, assessed cognitive functioning with a more detailed neuropsychological battery. Of the different cognitive domains assessed, better cognitive performance in the attention/vigilance domain was associated with free T4 levels (but not TSH or thyroid antibodies). In this study, an exploratory analysis by psychotic subtypes suggested that subjects with affective psychoses (BD or schizoaffective disorder) had increased FT4 levels and a better cognitive profile than those with non-affective psychosis (schizophreniform disorder or schizophrenia). This same group conducted a prospective 1-year follow-up study in first-episode psychosis patients and reported a U-shaped pattern relationship between free T4 (FT4) levels and longitudinal cognitive changes. The highest and lowest FT4 values were associated with worsened attention one year later, whereas middle FT4 values were associated with improved attention [52]. As all patients showed free T4 levels within the normal range, this study suggests that subtle differences in normal FT4 levels may be important for attention performance and raises the question of the potential use of thyroid hormones as cognitive enhancers, which needs to be investigated in future clinical trials. The U-shape (worse cognitive functioning over time in highest and lower FT4 quartiles) might reflect that both high and low deviations from normal FT4 levels influence attention performance, similar to how attention deficits are associated with both hyperthyroidism and hypothyroidism [13]. A limitation of these two studies in early psychotic patients was the lack of an assessment of T3 concentrations.

3.5 Thyroid Hormones as Cognitive Enhancers: Implications for the Design of Future Clinical Trials

L-T4 remains the standard for treating hypothyroidism [53]. Regarding the indication of treatment in subclinical

Table 1 Studies exploring the relationship between thyroid hormones and cognitive abilities in psychiatric populations

References	Design	Sample	Cognitive domains	Results
Stern et al., 1991 [38]	Placebo-controlled, randomised clinical trial (administration of 50 µg of T3 vs placebo)	20 patients receiving ECT (16 MDD, 3 schizoaffective disorder-depressive subtype, 1 BD depressed)	VERM, remote recall of personal events	T3 treated patients showed an improved VERM and recalled more personal events after ECT, when compared to the placebo group
Prohaska et al., 1996 [33]	Cross-sectional study	16 outpatients receiving lithium (8 subclinical hypothyroidism, 8 euthyroid)	SoP, VERM, AV	Subclinically hypothyroid patients performed significantly worse on measures of VERM than euthyroid patients. VERM more highly correlated with thyrotropin levels than with serum lithium levels
Prohaska et al., 1995 [37]	Double-blind, placebo-controlled, cross-over clinical trial (25 µg of T3 for 2 weeks + 50 µg of T3 for 2 weeks vs placebo)	16 outpatients receiving lithium (8 subclinical hypothyroidism, 8 euthyroid)	SoP, VERM, AV	Improvements in SoP with T3 treatment (in both subclinical hypothyroidism and euthyroid patients)
Martino and Srejilevich, 2015 [34]	Cross-sectional study	53 patients with BD (39 euthyroid and 14 with subclinical hypothyroidism [all treated with L-T4])	SoP, COGFLEX, VERM, RPS, AV	Subclinically hypothyroid patients performed worse on measures of SoP and VERM than euthyroid patients
Barbero et al., 2015 [51]	Cross-sectional study	70 PD (< 3 years of illness) 37 HS None received L-T4	SoP, VERM, VISM, WM, RPS, AV, SC	In PD patients, higher FT4 levels (but not TSH or thyroid antibodies) were associated with better cognitive performance in AV and overall cognition
Labad et al., 2016 [52]	Longitudinal, prospective study	36 FEP 50 HS None received L-T4	SoP, VERM, VISM, WM, RPS, AV, SC	Baseline FT4 (but not TSH levels) were associated with changes in AV at follow-up (1 year). A U-shaped pattern was observed: FEP patients from the middle quartiles (Q2-Q3) improved in AV, whereas both extreme quartiles (Q1 and Q4) showed a worsening in this cognitive domain over time

T3 triiodothyronine, AV attention and vigilance, BD bipolar disorder, COGFLEX cognitive flexibility, ECT electroconvulsive therapy, FEP first episode psychosis, FT4 free thyroxine, HS healthy subjects, L-T4 levo-thyroxine, MDD major depressive disorder, PD psychotic disorders, RPS reasoning and problem solving, SoP speed of processing, TSH thyroid-stimulating hormone, VERM verbal memory

hypothyroidism, a TSH level persistently > 10 mIU/L is an indication for replacement therapy with L-T4, but controversy exists regarding patients whose TSH level is elevated but < 10 mIU/L [54]. The clinical practice guidelines of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) in association with American Thyroid Association (ATA) [55] recommend that treatment of subclinical hypothyroidism with TSH level < 10 mIU/L should be considered if patients have symptoms suggestive of hypothyroidism, positive thyroid peroxidase antibodies or evidence of atherosclerotic cardiovascular disease, heart failure, or associated risk factors for these diseases. The guidelines from the European Thyroid Association [56] recommend that for subclinical hypothyroidism with TSH < 10 mIU/L and symptoms of hypothyroidism, a 3-month trial of L-T4 can be considered in patients younger than 70 years, followed by assessing the response to the treatment. As symptoms of hypothyroidism include cognitive dysfunction, L-T4 can be administered in clinical practice to patients with major mood disorders (either MDD or BD) or schizophrenia with subclinical hypothyroidism and cognitive symptoms, which is particularly important because persistent cognitive symptoms have been reported in patients with remitted MDD, euthymic BD and schizophrenia [57, 58].

Future clinical trials are needed to explore whether L-T4 treatment in euthyroid patients with MDD, BD or schizophrenia can also have pro-cognitive effects. As previous studies suggest that subtle abnormalities in thyroid hormones might influence cognitive processes in these disorders, treatment with thyroid hormones could plausibly improve cognitive abilities in patients with SMIs. However, although MDD, BD and schizophrenia can share some characteristics, such as the presence of cognitive symptoms, they are heterogeneous disorders, and the pathophysiology of cognitive impairment may differ among them. Moreover, clinical trials exploring the use of thyroid hormones as cognitive enhancers have included patients with mood disorders who received lithium or ECT. As the pathophysiology of cognitive dysfunction associated with these treatments might be different than the pathophysiology of persistent cognitive deficits in MDD, we need to be cautious before recommending the use of thyroid hormones for improving cognitive dysfunction in MDD until more clinical trials have tested the efficacy of T3 or T4 as cognitive enhancers in different clinical situations. Regarding the presence of thyroid dysfunction, including thyroid autoimmunity, greater associations have been reported for MDD or BD than for patients with schizophrenia [26, 59]. For this reason, future clinical trials should test whether there are differences in the potential cognitive enhancement of thyroid hormones among these disorders. Both T3 and T4 have been considered as options

for augmentation therapy in resistant MDD and even in some cases of BD. Thus, clinical trials need to include improvement of cognitive symptoms as the main outcome measure. Taking into account previous hypothyroidism studies, carriers of particular DIO2 polymorphisms may need a combination of both T3 and T4 to achieve greater cognitive improvements.

Whether thyroid replacement could be more efficacious in patients with SMIs and comorbid hypothyroidism or subclinical hypothyroidism than in patients with SMIs and normal thyroid function remains unknown. To address this question, future clinical trials need to target both euthyroid and hypothyroid patients with SMIs to compare the effect sizes of thyroid hormone supplementation. Although speculative, patients with depression and hypothyroidism might represent a potential hormone-related subtype of depression that would benefit from the addition of thyroid hormones for improving cognition. Furthermore, some patients with thyroid abnormalities may have an autoimmune basis, as thyroid autoimmunity has been implicated in the pathogenesis of both hypothyroidism and depression [60]. In line with this possibility, some studies suggest that the depressive phenotype differs depending upon the presence of thyroid autoimmunity, as MDD patients with atypical features more frequently show thyroid microsomal antibodies [61]. Because autoimmune disorders are known risk factors of both major mood disorders and schizophrenia, lending support to the immune hypothesis of SMIs [62], more research is needed to explore whether a particular subtype of patients based on autoimmune status (e.g. positive thyroid autoantibodies) is more sensitive to thyroid supplementation in terms of cognitive enhancement.

4 Prolactin

4.1 Prolactin and the Brain

Prolactin is a 23-kDa polypeptide hormone secreted by the pituitary gland that is important for mammary gland development and lactation [63]. This hormone binds to the prolactin receptor, which is a member of the cytokine receptor superfamily. Prolactin promotes pro-inflammatory immune responses via nuclear factor-kappaB (NF- κ B) and interferon regulatory factor-1 (IRF-1) [64] and regulates monocyte/macrophage function *in vitro* [65]. For many years, the most studied consequences of hyperprolactinaemia have been amenorrhoea, galactorrhoea, sexual impairment and infertility [63]. However, prolactin also plays important roles in brain function, including the regulation of neurogenesis in both the subventricular zone of the lateral ventricles and the subgranular dentate gyrus of the hippocampal formation [66], suggesting a potential role

of prolactin in aspects other than reproductive function, including cognitive abilities.

The potential interest in the effects of prolactin on cognitive function has been driven by animal and human studies conducted in the last few decades. In animal models, available data suggest that an adequate balance of prolactin functioning might be needed for an optimal cognitive balance. Prolactin administration in male mice prevents the chronic stress-induced decrease in adult hippocampal neurogenesis and promotes neuronal fate [67]. In vitro (the addition of prolactin to primary adult hippocampal precursors) and in vivo (direct infusion of prolactin into the adult dentate gyrus) experiments have indicated that exogenous prolactin can increase the number of hippocampal precursor cells [68]. This same report demonstrated behavioural deficits in prolactin-null mice trained in hippocampus-dependent learning tasks, suggesting a role for prolactin in spatial learning and memory. However, other studies administering daily injections of prolactin to rats during early postnatal life reported reduced neurogenesis in both the dentate gyrus and the olfactory bulb [69], suggesting that prolactin exerts different actions on neurogenesis depending on the age of the animals [66]. Other results exploring the role of chronic hyperprolactinaemia in male rats induced by pituitary graft transplantation point to a potential negative effect of prolactin in object recognition (impaired recognition in hyperprolactinaemic rats) but not in spatial learning [70].

Prolactin is well known to have access to the brain, although the precise mechanisms are still unclear. Although, for many years, prolactin was thought to access the brain through prolactin receptors located in the choroid plexus, recent evidence in prolactin receptor knockout mice suggests that endothelial cells of brain capillaries, rather than the choroid plexus, might be the route of transport [71]. Regardless of the precise mechanisms, prolactin clearly accesses the brain, where it can exert important behavioural effects, most of them related to reproductive and maternal behaviour. There is also evidence in animals that prolactin might potentiate striatal DA release in vitro and in vivo [72–74], suggesting a direct effect on the striatum. The distribution of prolactin receptors within the brain is still controversial in telencephalic areas such as the cortex and the striatum [75]. These findings suggest that the possible influence of prolactin on cortical or striatal function might involve signals arising from other brain areas where the receptor is expressed.

4.2 Prolactin and Cognition in Non-psychiatric Populations

The first study reporting an association between prolactin levels and cognitive abilities was conducted in pregnant

women who were followed-up during late pregnancy and early postpartum [76]. A negative linear association was found between prolactin levels and cognitive tests of executive function. Since then, several studies have explored the potential association between cognitive function and prolactin levels in non-psychiatric (Table 2) and psychiatric populations (Table 3). Importantly, a longitudinal study conducted in pregnant women failed to replicate the previous findings as prolactin levels were not associated with any deficit in a set of cognitive tasks assessed with the CANTAB [77].

Other studies in older participants have exhibited opposite results. A cross-sectional analysis from the Massachusetts Male Aging Study that included 981 men (aged 48–80 years) failed to find an association between prolactin levels and cognition [78]. In contrast, Castanho et al [79] conducted a cross-sectional study of 120 men and women (aged 51–87 years) and reported that high prolactin levels in men were associated with a cluster of symptoms including low cognition, low well-being and high depressive mood.

Few studies have assessed cognitive abilities in patients suffering from a prolactinoma, an adenoma of the pituitary gland that causes increased levels of prolactin. Bala et al [80] found lower scores on memory tasks (verbal, visual and working memory), attention and vigilance in prolactinoma patients than in healthy controls. Moreover, prolactin levels (but not tumour size) showed a negative correlation with verbal and visual memory as well as processing speed. Reduction of prolactin levels with cabergoline in patients with prolactinoma was associated with cognitive improvement in four domains including processing speed, working memory, visual memory, and reasoning and problem solving [81]. Interestingly, the cognitive improvement was even greater for those patients with higher baseline prolactin levels (above the median) in two cognitive domains thought to be mediated by the prefrontal cortex (processing speed and reasoning and problem solving). A recent study also showed reduced grey matter volume in the left hippocampus, left orbitofrontal cortex, right middle frontal cortex and right inferior frontal cortex of patients with a prolactinoma [82]. Interestingly, the reduction in grey matter volume in the left hippocampus and right middle frontal cortex significantly correlated with cognitive deficits in verbal memory and executive function, respectively. In fact, a negative relationship was also found between prolactin levels and grey matter volume of the left hippocampus and right inferior frontal cortex.

4.3 Prolactin and Cognition in Psychotic Disorders

For many years, prolactin levels in psychotic disorders have been thought to be secondary to the blockade of D2 receptors by antipsychotic drugs with D2 antagonist properties

Table 2 Studies exploring the relationship between prolactin and cognitive abilities in non-psychiatric populations

References	Design	Sample	Cognitive domains	Results
Fonda et al., 2005 [78]	Cross-sectional study	981 middle-aged and elderly men (48–80 years)	WM, SoP, AV, AR	PRL was not related to any of the cognitive domains assessed
Henry et al., 2011 [76]	Prospective, case-control study	55 pregnant women 21 non-pregnant women	VERM, VISM, WM, SoP, AV, RPS	During pregnancy, PRL levels were associated in both a negative linear fashion and with an inverted-U function with VERM and had a negative linear association with executive function
Farrar et al., 2014 [77]	Longitudinal, prospective study	23 pregnant women 24 non-pregnant women	PERORG, VISM, WM, RPS, AV, COGFLEX	No association between PRL and cognition
Castanho et al., 2014 [79]	Cross-sectional study	120 older patients (51–87 years)	VERM, COGFLEX, SoP, WM 2 cognitive domains after principal component analysis (executive function and memory) and 4 clusters including cognition, mood and well-being	In males, higher PRL levels were associated with a higher chance for participants to be in cluster 4 (low cognition, low well-being and high depressive mood) than in cluster 1 (high cognition, high well-being and low depressive mood)
Bala et al., 2015 [80]	Cross-sectional, case-control study	20 patients with a prolactinoma 20 HS	VERM, VISM, WM, COGFLEX, SoP, AV	Patients with a prolactinoma had significantly lower scores on VERM, VISM, WM and AV than HS. A negative correlation was found between PRL levels and VERM, VISM and SoP
Montalvo et al., 2018 [81]	Longitudinal, prospective study	7 patients with a prolactinoma and an indication to start treatment with cabergoline	SoP, VERM, VISM, WM, RPS, AV	A reduction in PRL levels with cabergoline was followed by a significant improvement in several cognitive domains (SoP, WM, VISM, RPS). Greater improvements in SoP and RPS were observed in those patients with baseline PRL levels above the median

AR abstract reasoning, AV attention and vigilance, COGFLEX cognitive flexibility, HS healthy subjects, PERORG perceptual organisation, PRL prolactin, RPS reasoning and problem solving, SoP speed of processing, VERM verbal memory, VISM visual memory, WM working memory

Table 3 Studies exploring the relationship between prolactin and cognitive abilities in psychiatric populations

References	Design	Sample	Cognitive domains	Results
Moore et al., 2013 [90]	Cross-sectional, case-control study	49 male patients with chronic PD (SQZ/ SQZAF) 20 HS	VERM, WM, SoP, AR	PRL levels were negatively associated with WM in patients
Montalvo et al., 2014 [92]	Cross-sectional, case-control study	55 PD (<3 years of illness) 23 ARMS 29 HS	SoP, VERM, VISM, WM, RPS, AV, SC	Increased PRL levels were associated with poorer SoP in PD and HR and with poorer RPS and overall cognition in HR
Bratek et al., 2015 [91]	Cross-sectional, case-control study	15 medicated male patients with SQZ 15 healthy men	SoP, AV, VERM, COGFLEX	There was a significant inverse correlation between serum PRL levels and SoP in men with SQZ
Montalvo et al., 2018 [93]	Cross-sectional, case-control study	60 PD (<3 years of illness) 50 HS	SoP, VERM, VISM, WM, RPS, AV, SC	There were sex differences in the relationship between PRL levels and impaired cognition in patients; prolactin was negatively associated with SoP tasks only in men

ARMS at-risk mental states, AR abstract reasoning, AV attention and vigilance, COGFLEX cognitive flexibility, HS healthy subjects, MMSE Mini-mental State Examination, PD psychotic disorders, PRL prolactin, RPS reasoning and problem solving, SC social cognition, SoP speed of processing, SQZ schizophrenia, SQZAF schizoaffective disorder, VERM verbal memory, VISM visual memory, WM working memory

[63]. However, there is increasing evidence that a significant proportion of drug-naïve patients with a first psychotic episode show high prolactin levels before starting antipsychotic treatment [83, 84], a finding confirmed in a recent meta-analysis [85]. As prolactin secretion is enhanced by psychosocial stress [86], some authors have argued that the increased prolactin levels in first-episode psychosis could be explained by an increased stress reactivity at the onset of psychosis [87]. However, recent longitudinal studies in first-episode psychosis did not find an association between perceived stress or life stressors and prolactin levels [88]. An alternative explanation is that increased prolactin levels in drug-naïve psychotic patients might be secondary to an altered hypothalamic regulation of the hormone, secondary to an imbalance of prolactin-inhibiting (e.g. dopamine) and/or prolactin-releasing [e.g. thyrotropin-releasing hormone (TRH)] factors [89].

All studies exploring the potential role of prolactin on cognitive functioning have been conducted in patients with psychotic disorders (Table 3), either with chronic schizophrenia or with early psychosis, and studies dealing with MDD or BD patients are lacking. Significant associations have been reported by studies including the assessment of several cognitive domains with specific tasks. In non-elderly men with chronic schizophrenia, prolactin levels have been negatively associated with working memory [90] and processing speed [91]. Other studies have explored the role of prolactin in young patients (aged 18–35 years) in the early stages of psychotic illness, including both people at risk for psychosis [at-risk mental states (ARMS)] and those experiencing first-episode psychosis [92]. In this study, prolactin levels were negatively associated with cognitive performance in processing speed in patients with a psychotic disorder and ARMS individuals. In the latter group, increased prolactin levels were also associated with impaired reasoning and problem solving (a cognitive task including executive functions) and poorer general cognition. Notably, most ARMS individuals did not receive antipsychotic treatment, lending support to the hypothesis that hyperprolactinaemia may affect cognitive processes independently of antipsychotic treatment. Moreover, in early psychotic patients receiving antipsychotic treatment, increased prolactin levels mediated the negative effects of prolactin-raising antipsychotics on processing speed. In a recent study from the same group [81], a sex difference was found in the relationship between prolactin levels and impaired cognition in first-episode psychosis; prolactin levels were negatively associated with processing speed tasks only in men. This study also controlled for hypothalamic–pituitary–adrenal and hypothalamic–pituitary–gonadal axis hormones, showing that the effect of prolactin on cognition was independent of these other hormones.

Of all cognitive domains, those related with processing speed, working memory and executive functions are the most clearly related to hyperprolactinaemia. This observation fits well with findings from previous studies on prolactinoma patients [82] reporting associations between prolactin concentrations and reductions in grey matter volume in brain regions (prefrontal cortex and hippocampus) known to be involved in cognitive functions.

4.4 Dopamine Agonists as Potential Cognitive Enhancers

4.4.1 Cabergoline

Cabergoline, a relatively selective dopamine D2 agonist, achieves peak plasma concentrations within 1 to 2 h of its administration, with extensive distribution into body tissues, including brain tissue [94]. Cabergoline effectively lowers prolactin levels because it has an agonistic effect on D2 receptors in anterior pituitary lactotroph cells. Moreover, recent studies have suggested that cabergoline may be useful for treating Parkinson's disease by activating striatal D2 receptors [94]. All of these observations suggest that cabergoline crosses the BBB and has effects in different brain areas. In fact, animal studies in rats [95] and monkeys [94] have demonstrated that cabergoline and/or its active metabolite(s) cross the BBB and reach dopamine receptors in the brain. Cabergoline may be considered a plausible pharmacologic adjunct treatment that may improve cognition via distinct mechanisms.

First, the D2 agonistic effect of cabergoline on lactotroph cells leading to a reduction in prolactin levels could be useful for improving cognitive abilities in patients with hyperprolactinaemia (secondary or not to antipsychotic treatment). In line with this view, the first study demonstrating cognitive improvement by cabergoline in patients with a prolactinoma [93] reported greater improvements in those patients with very high prolactin levels than in those with lower prolactin levels.

Second, cabergoline may also show cognitive enhancement properties that are independent of prolactin levels. Cabergoline may show D2 agonist properties in the prefrontal cortex and striatum. Dopamine D2 receptor signaling is important for some executive functions, such as set switching, with prior evidence suggesting that this effect is mediated by the striatum [96]. Thus, whether the potential pro-cognitive effects of cabergoline rely on direct effects in the brain or an indirect effect mediated by the reduction in prolactin levels is unclear. Future studies are needed to answer this question.

A potential problem in treating patients with cabergoline is the risk of worsening psychotic symptoms or triggering a psychotic relapse due to D2 agonism in the mesolimbic

pathway. Although exacerbations secondary to cabergoline treatment have been described in case reports [97], more recent studies suggest that cabergoline may be a safer treatment than was initially thought [98, 99].

4.4.2 Aripiprazole

Aripiprazole is an atypical antipsychotic that might be used in a range of psychiatric disorders including schizophrenia, BD and MDD [100]. Taking into account its partial dopamine agonist properties, aripiprazole can be added to antipsychotic treatment to reduce prolactin concentrations in antipsychotic-induced hyperprolactinaemia [101]. Thus, aripiprazole can be considered a potential therapeutic option for lowering prolactin levels and improving cognition in patients receiving prolactin-raising antipsychotics. However, only a few studies have addressed whether switching to aripiprazole treatment improves cognition in patients with schizophrenia. In a small double-blind, placebo-controlled trial of 35 stable patients with schizophrenia who were receiving risperidone, aripiprazole was initially added to the risperidone treatment, which was tapered 12 weeks after the add-on phase [102]. In this study, adjunctive treatment with and switching to aripiprazole lowered prolactin levels but did not improve cognitive function. The negative results could be explained by some limitations of this study, including the small sample size and the inclusion of a sample of hospitalized patients with a long duration of illness. In one functional magnetic resonance imaging (fMRI) study exploring whether the switch to aripiprazole from typical antipsychotics modulates frontal activation during working memory performance, hypoactivation in the dorsal anterior cingulate cortex (ACC) normalised after switching to aripiprazole and correlated with improved cognitive performance [103]. However, this study did not explore whether cognitive improvement was associated with a reduction in prolactin levels. Another structural MRI study compared longitudinal changes in hippocampal grey matter in people with a first-episode psychosis receiving aripiprazole, olanzapine, risperidone/paliperidone or refusing antipsychotics. Those patients receiving aripiprazole displayed significant increases in bilateral hippocampal volume compared with those who did not receive aripiprazole [104]. This study did not address the biological underpinning of these changes or report prolactin changes during the follow-up period. Future studies need to address whether the better prolactin profile associated with aripiprazole could partially explain some findings that suggest a potential benefit of aripiprazole treatment on brain structure and function. Furthermore, longitudinal changes in cognitive function and prolactin concentrations after adding or switching to aripiprazole need to be studied to determine whether lowering prolactin concentrations mediates cognitive functioning improvement.

Although cabergoline and aripiprazole are prolactin-lowering drugs, it is also plausible that these two drugs might have pro-cognitive effects that could be mediated by direct effects of dopamine agonism on specific brain regions (prefrontal cortex, striatum) but not by prolactin changes secondary to dopamine agonism effects on the tuberoinfundibular pathway. Future clinical trials testing the potential cognitive enhancement properties of these compounds need to control for baseline prolactin concentrations to disentangle whether a greater pro-cognitive effect is observed in patients with hyperprolactinaemia.

5 Clinical Implications

Our review underscores the importance of monitoring both cognitive alterations and hormone status (thyroid function, prolactin) in patients with SMIs. Future studies are needed to identify hormone-related phenotypes at risk for cognitive dysfunction in people with schizophrenia, BD or MDD that could benefit of treatment with pro-cognitive drugs. Although the current level of evidence does not allow to recommend the general use of thyroid hormones or prolactin-lowering drugs as cognitive enhancers in these clinical populations yet, there are promising results in the literature that suggest the potential use of these drugs in the future if clinical trials confirm their pro-cognitive efficacy.

6 Conclusions

In summary, the use of thyroid hormones or prolactin-lowering drugs (e.g. cabergoline, aripiprazole) offers an opportunity for conducting ‘repurposing’ trials that might help to improve the cognitive alterations in patients with schizophrenia, BD or MDD that are associated with these disorders and that cause a poor functional outcome.

Acknowledgements PNECAT Group: Pilar Álvarez, Juan David Barbero, Miquel Bioque, Jesús Cobo, Núria del Cacho, Clemente García-Rizo, Javier Labad, Ana Martín-Blanco, José Antonio Monreal, Itziar Montalvo, Maria Portella, Eva Real, Elena Rubio, Virginia Soria, Judith Usall. The idea of conducting this review originated at meetings of the Psychoneuroendocrinology Workgroup from the Catalan Society of Psychiatry (PNECAT Group). We are thankful to all of the members of the PNECAT group.

Compliance with Ethical Standards

Conflict of interest JL, CGR and MB have received honoraria for lectures or advisory boards from Janssen, Otsuka and Lundbeck. VS has served as consultant or continuing medical education (CME) speaker for Servier, Rovi, Lundbeck, Exeltis, Otsuka, Pfizer, Juste. The rest of the authors have no conflicts of interest to declare.

Funding This review was supported in part by a grant from the Carlos III Health Institute through the Ministry of Economy and Competitiveness (PI15/01386), the European Regional Development Fund (ERDF) “A way to build Europe”. Javier Labad received an Intensification of the Research Activity Grant (SLT006/17/00012) by the Health Department of the Generalitat de Catalunya.

References

- Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry*. 2016;3:171–8.
- Iosifescu DV. The relation between mood, cognition and psychosocial functioning in psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(Suppl 3):S499–504.
- Lee RSC, Hermens DF, Naismith SL, Lagopoulos J, Jones A, Scott J, et al. Neuropsychological and functional outcomes in recent-onset major depression, bipolar disorder and schizophrenia-spectrum disorders: a longitudinal cohort study. *Transl Psychiatry*. 2015;5:e555.
- Penadés R, García-Rizo C, Bioque M, González-Rodríguez A, Cabrera B, Mezquida G, et al. The search for new biomarkers for cognition in schizophrenia. *Schizophr Res Cogn*. 2015;2:172–8.
- Soria V, González-Rodríguez A, Huerta-Ramos E, Usall J, Cobo J, Bioque M, et al. Targeting hypothalamic–pituitary–adrenal axis hormones and sex steroids for improving cognition in major mood disorders and schizophrenia: a systematic review and narrative synthesis. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;93:8–19.
- Jose J, Nandeesha H, Kattimani S, Meiyappan K, Sarkar S, Sivasankar D. Association between prolactin and thyroid hormones with severity of psychopathology and suicide risk in drug free male schizophrenia. *Clin Chim Acta*. 2015;444:78–80.
- Schroeder AC, Privalsky ML. Thyroid hormones, T3 and T4, in the brain. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:40.
- Bernal J. Thyroid hormones in brain development and function. *Endotext [Internet]*. 2015.
- Bradley DJ, Young W, Weinberger C, Young WS 3rd. Differential expression of alpha and beta thyroid hormone receptor genes in rat brain and pituitary. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;86:7250–4.
- Dezonne RS, Lima FRS, Trentin AG, Gomes FC. Thyroid hormone and astroglia: endocrine control of the neural environment. *J Neuroendocrinol*. 2015;27:435–45.
- Noda M. Thyroid hormone in the CNS: contribution of neuroglia interaction. *Vitam Horm*. 2018;106:313–31.
- Dallérac G, Rouach N. Astrocytes as new targets to improve cognitive functions. *Prog Neurobiol*. 2016;144:48–67.
- Samuels MH. Thyroid disease and cognition. *Endocrinol Metab Clin N Am [Internet]*. 2014;43:529–43.
- Zhu DF, Wang ZX, Zhang DR, Pan ZL, He S, Hu XP, et al. fMRI revealed neural substrate for reversible working memory dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Brain*. 2006;129:2923–30.
- Pasqualetti G, Pagano G, Rengo G, Ferrara N, Monzani F. Subclinical hypothyroidism and cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:4240–8.
- Aghili R, Khamseh ME, Malek M, Hadian A, Baradaran HR, Najafi L, et al. Changes of subtests of Wechsler Memory Scale and cognitive function in subjects with subclinical hypothyroidism following treatment with levothyroxine. *Arch Med Sci*. 2012;8:1096–101.
- Correia N, Mullally S, Cooke G, Tun TK, Phelan N, Feeney J, et al. Evidence for a specific defect in hippocampal memory in

- overt and subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3789–97.
18. Kramer CK, Von Mühlen D, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Treated hypothyroidism, cognitive function, and depressed mood in old age: the Rancho Bernardo Study. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:917–21.
 19. Siegmund W, Spieker K, Weike AI, Giessmann T, Modess C, Dabers T, et al. Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14:1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60:750–7.
 20. He X-S, Ma N, Pan Z-L, Wang Z-X, Li N, Zhang X-C, et al. Functional magnetic resonance imaging assessment of altered brain function in hypothyroidism during working memory processing. *Eur J Endocrinol [Internet].* 2011;164:951–9.
 21. Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JGP, et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2005;153:747–53.
 22. Biondi B, Wartofsky L. Combination treatment with T4 and T3: Toward personalized replacement therapy in hypothyroidism? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2256–71.
 23. Jo S, Fonseca TL, Bocco BMLC, Fernandes GW, McAninch EA, Bolin AP, et al. Type 2 deiodinase polymorphism causes ER stress and hypothyroidism in the brain. *J Clin Invest.* 2019;129:230–45.
 24. Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, Evans J, Hattersley AT, Frayling TM, et al. Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1623–9.
 25. Duval F, Mokrani MC, Erb A, Gonzalez Lopera F, Alexa C, Proudnikova X, et al. Chronobiological hypothalamic–pituitary–thyroid axis status and antidepressant outcome in major depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;59:71–80.
 26. Chakrabarti S. Thyroid functions and bipolar affective disorder. *J Thyroid Res.* 2011;2011:1–13.
 27. Barbero JD, García-Parés G, Llorens M, Tost M, Cobo J, Palao D, et al. Thyroglobulin antibodies and risk of readmission at one year in subjects with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2014;219:109–13.
 28. Cobo J, Giménez-Palop O, Patró E, Pérez M, Bleda F, Barbero JD, et al. Lack of confirmation of thyroid endophenotype in Bipolar Disorder Type I and their first-degree relatives. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;51:351–64.
 29. Gyulai L, Bauer M, Bauer MS, García-España F, Cnaan A, Whybrow PC. Thyroid hypofunction in patients with rapid-cycling bipolar disorder after lithium challenge. *Biol Psychiatry.* 2003;53:899–905.
 30. Hickie I, Bennett B, Mitchell P, Wilhelm K, Orlay W. Clinical and subclinical hypothyroidism in patients with chronic and treatment-resistant depression. *Aust N Z J Psychiatry.* 1996;30:246–52.
 31. Berk M, Dandash O, Daglas R, Cotton SM, Allott K, Fornito A, et al. Neuroprotection after a first episode of mania: a randomised controlled maintenance trial comparing the effects of lithium and quetiapine on grey and white matter volume. *Transl Psychiatry.* 2017;7:e1011.
 32. Lazarus JH. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid.* 1998;8:909–13.
 33. Prohaska ML, Stern RA, Nevels CT, Mason GA, Prange AJJ. The relationship between thyroid status and neuropsychological performance in psychiatric outpatients maintained on lithium. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 1996;9:30–4.
 34. Martino DJ, Strejilevich SA. Subclinical hypothyroidism and neurocognitive functioning in bipolar disorder. *J Psychiatr Res.* 2015;61:166–7.
 35. Sani G, Perugi G, Tondo L. Treatment of bipolar disorder in a lifetime perspective: is lithium still the best choice? *Clin Drug Investig.* 2017;37:713–27.
 36. Simonetti A, Sani G, Dacquino C, Piras F, De Rossi P, Caltagirone C, et al. Hippocampal subfield volumes in short- and long-term lithium-treated patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disord.* 2016;18:352–62.
 37. Prohaska ML, Stern RA, Mason GA, Nevels CT, Prange AJ. Thyroid hormone and lithium-related neuropsychological deficits: a preliminary test of the lithium-thyroid interactive hypothesis. *J Int Neuropsychol Soc.* 1995;1:134.
 38. Stern RA, Nevels CT, Shelhorse ME, Prohaska ML, Mason GA, Prange AJ. Antidepressant and memory effects of combined thyroid hormone treatment and electroconvulsive therapy: preliminary findings. *Biol Psychiatry.* 1991;30:623–7.
 39. Tremont G, Stern RA. Minimizing the cognitive effects of lithium therapy and electroconvulsive therapy using thyroid hormone. *Int J Neuropsychopharmacol [Internet].* 2000;3:175–86.
 40. Ionescu DF, Rosenbaum JF, Alpert JE. Pharmacological approaches to the challenge of treatment-resistant depression. *Dialogues Clin Neurosci.* 2015;17:111–26.
 41. Joffe RT, Singer W. A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. *Psychiatry Res.* 1990;32:241–51.
 42. Bauer M, Hellweg R, Gräf KJ, Baumgartner A. Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine. *Neuropsychopharmacology.* 1998;18:444–55.
 43. Bauer M, Berghöfer A, Bschor T, Baumgartner A, Kiesslinger U, Hellweg R, et al. Supraphysiological doses of L-thyroxine in the maintenance treatment of prophylaxis-resistant affective disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2002;27:620–8.
 44. Bauer MS, Whybrow PC. Rapid cycling bipolar affective disorder. II. Treatment of refractory rapid cycling with high-dose levothyroxine: a preliminary study. *Arch Gen Psychiatry [Internet].* 1990;47:435–40.
 45. Bauer M, London ED, Rasgon N, Berman SM, Frye MA, Altshuler LL, et al. Supraphysiological doses of levothyroxine alter regional cerebral metabolism and improve mood in bipolar depression. *Mol Psychiatry.* 2005;10:456–69.
 46. Bauer M, Berman S, Stamm T, Plotkin M, Adli M, Pilhatsch M, et al. Levothyroxine effects on depressive symptoms and limbic glucose metabolism in bipolar disorder: a randomised, placebo-controlled positron emission tomography study. *Mol Psychiatry.* 2016;21:229–36.
 47. Othman SS, Abdul Kadir K, Hassan J, Hong GK, Singh BB, Raman N. High prevalence of thyroid function test abnormalities in chronic schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry [Internet].* 1994;28:620–4.
 48. Wysokiński A, Kłoszewska I. Level of thyroid-stimulating hormone (TSH) in patients with acute schizophrenia, unipolar depression or bipolar disorder. *Neurochem Res.* 2014;39:1245–53.
 49. Kiriike N, Izumiya Y, Nishiwaki S, Maeda Y, Nagata T, Kawakita Y. TRH test and DST in schizoaffective mania, mania, and schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1988;24:415–22.
 50. Ichioka S, Terao T, Hoaki N, Matsushita T, Hoaki T. Triiodothyronine may be possibly associated with better cognitive function and less extrapyramidal symptoms in chronic schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012;39:170–4.
 51. Barbero JD, Gutiérrez-Zotes A, Montalvo I, Creus M, Cabezas Á, Solé M, et al. Free thyroxine levels are associated with cognitive abilities in subjects with early psychosis. *Schizophr Res.* 2015;166:37–42.

52. Labad J, Barbero JD, Gutiérrez-Zotes A, Montalvo I, Creus M, Cabezas Á, et al. Free thyroxine levels are associated with cognitive changes in individuals with a first episode of psychosis: a prospective 1-year follow-up study. *Schizophr Res*. 2016;171:182–6.
53. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24:1670–751.
54. Rosario PW, Calsolari MR. How selective are the new guidelines for treatment of subclinical hypothyroidism for patients with thyrotropin levels at or below 10 mIU/L? *Thyroid*. 2013;23:562–5.
55. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012;18:988–1028.
56. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013;2:215–28.
57. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Cognitive impairment in affective psychoses: a meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2010;36:112–25.
58. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. *Br J Psychiatry*. 2009;195:475–82.
59. Carta MG, Loviselli A, Hardoy MC, Massa S, Cadeddu M, Sardu C, et al. The link between thyroid autoimmunity (antithyroid peroxidase autoantibodies) with anxiety and mood disorders in the community: a field of interest for public health in the future. *BMC Psychiatry*. 2004;4:25.
60. Iseme RA, McEvoy M, Kelly B, Agnew L, Attia J, Walker FR. Autoantibodies and depression. Evidence for a causal link? *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;40:62–79.
61. Fountoulakis KN, Iacovides A, Grammaticos P, St. Kaprinis G, Bech P. Thyroid function in clinical subtypes of major depression: an exploratory study. *BMC Psychiatry*. 2004;4:6.
62. Müller N. Immunological aspects of the treatment of depression and schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19:55–63.
63. Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, Kahn LS. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(Suppl 1):53–67.
64. Brand JM, Frohn C, Cziupka K, Brockmann C, Kirchner H, Luhm J. Prolactin triggers pro-inflammatory immune responses in peripheral immune cells. *Eur Cytokine Netw*. 2004;15:99–104.
65. Carvalho-Freitas MIR, Rodrigues-Costa EC, Nasello AG, Palermo-Neto J, Felicio LF. In vitro macrophage activity: Biphasic effect of prolactin and indirect evidence of dopaminergic modulation. *Neuroimmunomodulation*. 2008;15:131–9.
66. Torner L. Actions of prolactin in the brain: from physiological adaptations to stress and neurogenesis to psychopathology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:25.
67. Torner L, Karg S, Blume A, Kandasamy M, Kuhn H-G, Winkler J, et al. Prolactin prevents chronic stress-induced decrease of adult hippocampal neurogenesis and promotes neuronal fate. *J Neurosci [Internet]*. 2009;29:1826–33.
68. Walker TL, Vukovic J, Koudijs MM, Blackmore DG, Mackay EW, Sykes AM, et al. Prolactin stimulates precursor cells in the adult mouse hippocampus. *PLoS One*. 2012;7:e44371.
69. Lajud N, Gonzalez-Zapian R, Roque A, Tinajero E, Valdez JJ, Clapp C, et al. Prolactin administration during early postnatal life decreases hippocampal and olfactory bulb neurogenesis and results in depressive-like behavior in adulthood. *Horm Behav*. 2013;64:781–9.
70. Torner L, Tinajero E, Lajud N, Quintanar-Stéphano A, Olvera-Cortés E. Hyperprolactinemia impairs object recognition without altering spatial learning in male rats. *Behav Brain Res*. 2013;252:32–9.
71. Brown RSE, Wyatt AK, Herbison RE, Knowles PJ, Ladyman SR, Binart N, et al. Prolactin transport into mouse brain is independent of prolactin receptor. *FASEB J*. 2016;30:1002–10.
72. Chen J, Ramirez V. Comparison of the effect of prolactin on dopamine release from the rat dorsal and ventral striatum and from the mediobasal hypothalamus superfused in vitro. *Eur J Pharmacol*. 1988;149:1–8.
73. Perkins N, Westfall T. The effect of prolactin on dopamine release from rat striatum and medial basal hypothalamus. *Neuroscience*. 1978;3:59–63.
74. Ramirez V. Hormones and striatal dopaminergic activity: a novel neuroendocrine model. In: Bhatnagar A, editor. *The anterior pituitary gland*. New York: Raven Press; 1983.
75. Cabrera-Reyes EA, Limón-Morales O, Rivero-Segura NA, Camacho-Arroyo I, Cerbón M. Prolactin function and putative expression in the brain. *Endocrine*. 2017;57:199–213.
76. Henry JF, Sherwin BB. Hormones and cognitive functioning during late pregnancy and postpartum: a longitudinal study. *Behav Neurosci*. 2011;126:73–85.
77. Farrar D, Tuffnell D, Neill J, Scally A, Marshall K. Assessment of cognitive function across pregnancy using CANTAB: a longitudinal study. *Brain Cogn*. 2014;84:76–84.
78. Fonda SJ, Bertrand R, O'Donnell A, Longcope C, McKinlay JB. Age, hormones, and cognitive functioning among middle-aged and elderly men: cross-sectional evidence from the Massachusetts Male Aging Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60:385–90.
79. Castanho TC, Moreira PS, Portugal-Nunes C, Novais A, Costa PS, Palha JA, et al. The role of sex and sex-related hormones in cognition, mood and well-being in older men and women. *Biol Psychol*. 2014;103:158–66.
80. Bala A, Lojek E, Marchel A. Cognitive functioning of patients with a PRL-secreting pituitary adenoma: a preliminary report. *Neurology*. 2016;86:731–4.
81. Montalvo I, Llorens M, Caparrós L, Pamias M, Torralbas J, Giménez-Palop O, et al. Improvement in cognitive abilities following cabergoline treatment in patients with a prolactin-secreting pituitary adenoma. *Int Clin Psychopharmacol*. 2018;33:98–102.
82. Yao S, Song J, Gao J, Lin P, Yang M, Zahid KR, et al. Cognitive function and serum hormone levels are associated with gray matter volume decline in female patients with prolactinomas. *Front Neurol*. 2018;8:742.
83. Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Oliveira C, Justicia A, Parelada E, Bernardo M, et al. Prolactin concentrations in newly diagnosed, antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis. *Schizophr Res*. 2012;134:16–9.
84. Riecher-Rössler A, Rybakowski JK, Pflueger MO, Beyrau R, Kahn RS, Malik P, et al. Hyperprolactinemia in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis. *Psychol Med*. 2013;43:2571–82.
85. Gonzalez-Blanco L, Greenhalgh AMD, Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Miller BJ, Kirkpatrick B. Prolactin concentrations in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia and related disorders: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2016;174:156–60.
86. Lennartsson AK, Jonsdottir IH. Prolactin in response to acute psychosocial stress in healthy men and women. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36:1530–9.
87. Ittig S, Studerus E, Heitz U, Menghini-Müller S, Beck K, Egloff L, et al. Sex differences in prolactin levels in emerging psychosis: Indication for enhanced stress reactivity in women. *Schizophr Res*. 2017;189:111–6.

88. Lally J, Ajnakina O, Stubbs B, Williams HR, Colizzi M, Carra E, et al. Hyperprolactinaemia in first episode psychosis—a longitudinal assessment. *Schizophr Res*. 2017;189:117–25.
89. Labad J. The role of cortisol and prolactin in the pathogenesis and clinical expression of psychotic disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;102:24–36.
90. Moore L, Kyaw M, Vercammen A, Lenroot R, Kulkarni J, Curtis J, et al. Serum testosterone levels are related to cognitive function in men with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38:1717–28.
91. Bratek A, Koźmin-Burzyńska A, Krysta K, Cierpka-Wisniewska K, Krupka-Matuszczyk I. Effects of hormones on cognition in schizophrenic male patients—preliminary results. *Psychiatr Danub*. 2015;27:S261–5.
92. Montalvo I, Gutiérrez-Zotes A, Creus M, Monseny R, Ortega L, Franch J, et al. Increased prolactin levels are associated with impaired processing speed in subjects with early psychosis. *PLoS One*. 2014;9:e89428.
93. Montalvo I, Nadal R, Armario A, Gutiérrez-Zotes A, Creus M, Cabezas Á, et al. Sex differences in the relationship between prolactin levels and impaired processing speed in early psychosis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018;52:585–95.
94. Fariello RG. Pharmacodynamic and pharmacokinetic features of cabergoline. Rationale for use in Parkinson's disease. *Drugs*. 1998;55(Suppl 1):10–6.
95. Benedetti MS, Dostert P, Barone D, Efthymiopoulos C, Peretti G, Roncucci R. In vivo interaction of cabergoline with rat brain dopamine receptors labelled with [³H]N-n-propylnorapomorphine. *Eur J Pharmacol*. 1990;187:399–408.
96. Van Holstein M, Aarts E, Van Der Schaaf ME, Geurts DEM, Verkes RJ, Franke B, et al. Human cognitive flexibility depends on dopamine D2 receptor signaling. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;218:567–78.
97. Chang SC, Chen CH, Lu ML. Cabergoline-induced psychotic exacerbation in schizophrenic patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008;30:378–80.
98. Kalkavoura C, Michopoulos I, Arvanitakis P, Theodoropoulou P, Dimopoulou K, Tzebelikos E, et al. Effects of cabergoline on hyperprolactinemia, psychopathology, and sexual functioning in schizophrenic patients. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2013;21:332–41.
99. Coronas R, Cobo J, Gimenez-Palop O, Ortega E, Marquez M. Safety of cabergoline in the management of pituitary prolactin-induced symptoms with patients treated with atypical neuroleptics. *Curr Drug Saf*. 2012;7:92–8.
100. Centorrino F, Fogarty KV, Cimbolli P, Salvatore P, Thompson TA, Sani G, et al. Aripiprazole: initial clinical experience with 142 hospitalized psychiatric patients. *J Psychiatr Pract*. 2005;11:241–7.
101. Chen JX, Su YA, Bian QT, Wei LH, Zhang RZ, Liu YH, et al. Adjunctive aripiprazole in the treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;58:130–40.
102. Lee BJ, Lee SJ, Kim MK, Lee JG, Park SW, Kim GM, et al. Effect of aripiprazole on cognitive function and hyperprolactinemia in patients with schizophrenia treated with risperidone. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2013;11:60–6.
103. Schlagenhauf F, Dinges M, Beck A, Wüstenberg T, Friedel E, Dembler T, et al. Switching schizophrenia patients from typical neuroleptics to aripiprazole: effects on working memory dependent functional activation. *Schizophr Res*. 2010;118:189–200.
104. Bodnar M, Malla AK, Makowski C, Chakravarty MM, Joobner R, Lepage M. The effect of second-generation antipsychotics on hippocampal volume in first episode of psychosis: longitudinal study. *Br J Psychiatry Open*. 2016;2:139–46.

Affiliations

Meritxell Tost¹ · José Antonio Monreal^{1,2} · Antonio Armario^{2,3} · Juan David Barbero^{1,2} · Jesús Cobo^{1,2} · Clemente García-Rizo^{2,4} · Miquel Bioque^{2,4} · Judith Usall^{2,5} · Elena Huerta-Ramos^{2,5} · Virginia Soria^{2,6} · PNECAT Group · Javier Labad^{1,2} 

¹ Department of Mental Health, Parc Taulí Hospital Universitari, Universitat Autònoma de Barcelona, I3PT, C/ Parc Taulí, 1, 08208 Sabadell, Barcelona, Spain

² Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Carlos III Health Institute, Barcelona, Spain

³ Institut de Neurociències, Departament de Biologia Cel·lular, de Fisiologia i d'Immunologia, Unitat de Fisiologia Animal (School of Biosciences), Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallès, Barcelona, Spain

⁴ Barcelona Clínic Schizophrenia Unit, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Institut d'investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

⁵ Research and Development Unit, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain

⁶ Department of Psychiatry, Bellvitge University Hospital, Universitat de Barcelona, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Neurosciences Group, Barcelona, Spain

