

PROLACTINA POSTDOMPERIDONA. TEST PREDICTOR DE RESPUESTA EN LA PSICOSIS ESQUIZOFRÉNICA

J.A. Cabranes¹, J.L. Santos², A. Barabash¹, C. Vázquez³ y J.A. Arias¹
*Servicios de Medicina Nuclear¹ y Psiquiatría², Hospital Universitario San Carlos;
Departamento de Psicología³, Universidad Complutense, Madrid, España.*

INTRODUCCIÓN

Aunque la eficacia de los neurolépticos en el tratamiento de la esquizofrenia está plenamente demostrada y es habitual encontrar mejoría clínica después de 4 a 6 semanas de tratamiento, el tiempo y la calidad de la respuesta terapéutica es difícilmente predecible. En la actualidad aún no disponemos de marcadores biológicos útiles en el diagnóstico etiopatogénico o en la predicción de respuesta. De las hormonas pituitarias la prolactina (PRL), cuya secreción está modulada principalmente por la acción inhibitoria de la dopamina (DA), ha sido la más estudiada (1). Entre las estrategias que se han desarrollado utilizando la "ventana pituitaria" se encuentran los test funcionales, basados en la inhibición o la estimulación de la secreción de PRL. De los primeros destaca el test de la apomorfina, agonista dopaminérgico; sin embargo, los resultados obtenidos no clarifican la etiopatogenia de la enfermedad ni se han podido utilizar para predecir la respuesta terapéutica ni evolutiva (2-4). Los fármacos más utilizados para estimular la liberación de PRL han sido la α -metil-p-tirosina (5), la reserpina (6), la metoclopramida (7) y la TRH (8). Tampoco estos test han sido muy útiles, siendo contradictorios los resultados obtenidos.

Entre las posibles causas del fracaso de dichas pruebas se encuentra la inespecificidad de acción de los fármacos utilizados. Teniendo en cuenta que son los receptores D-2 postsinápticos los implicados en la patogenia de esta enfermedad (9, 10) hemos pensado que la utilización de un antagonista como la domperidona (DOM), de acción selectiva sobre los receptores D-2 (11) y que a la dosis empleada no atraviesa la barrera hematoencefálica (12), podría proporcionar mejores resultados en la interpretación de las alteraciones fisiopatológicas o para predecir la respuesta terapéutica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos estudiado 33 pacientes varones ingresados en el Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario San Carlos de Madrid, diagnosticados de esquizofrenia

según los criterios del DSM-III. La edad media fue de 27 ± 8 años y el margen de duración de la enfermedad fue de 6 meses a 25 años. Ninguno de los pacientes incluidos en este estudio había sido considerado como respondedor al tratamiento con neurolépticos (NL). Todos dieron su consentimiento por escrito. Los pacientes fueron clasificados, según la duración de la enfermedad, en esquizofrénicos subcrónicos (ES) ($n = 11$) y crónicos (EC) ($n = 22$). Ninguno de los ES había sido hospitalizado previamente; el intervalo de duración de la enfermedad fue de 6 a 11 meses, y su edad media de $22,9 \pm 4,4$ años. En los EC el intervalo de duración de la enfermedad fue de 2,5 a 23 años, y su edad media de $27,8 \pm 5,4$ años; no habían tenido más de cinco hospitalizaciones y el tiempo promedio fue de $3,6 \pm 3,1$ meses.

Todos los pacientes incluidos en este estudio habían estado al menos 10 días sin medicación antipsicótica oral o de cualquier fármaco que pudiera modificar la respuesta de la PRL, y 4 meses sin NL *depot*.

El tratamiento con NL se mantuvo constante durante los 21 días que duró el estudio. Durante dicho periodo no recibieron ningún otro fármaco, a excepción de un anti-colinérgico ocasionalmente si se presentaban síntomas extrapiramidales.

Método

En el día 0, tras una noche de ayuno y una hora después de haberse despertado se procede a la canulación de una vena antecubital manteniéndola permeable mediante una solución de suero salino. Treinta y sesenta minutos más tarde se extraen muestras de sangre para determinar la PRL; la media aritmética de ambas es lo que consideramos como PRL basal. A continuación administramos 4 mg de DOM por vía intravenosa y extraemos de nuevo muestras de sangre a los 30, 60 y 90 minutos. Se centrifugan y almacenan a -30°C hasta su procesamiento.

Las concentraciones de PRL se midieron por RIA mediante un *kit* comercial (Sorin Biomédica). La sensibilidad fue de 1,06 ng/ml y los coeficientes de variación intra e interensayo del 4,1% y 10%, respectivamente. La oscilación de nuestros valores normales fue de 4,1 a 12,7 ng/ml.

La evaluación clínica se realizó mediante la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) en los días 0, 4, 7 y 21; se tuvieron en cuenta tanto la evaluación total como sus cinco factores por separado (13), los "síntomas positivos" (suma de los factores 3, 4 y 5), los "síntomas negativos" (factor 2) y el factor psicosis (suma de los factores 3 y 4). La mejoría clínica se evaluó según la siguiente fórmula:

$$\text{Mejoría (\%)} = \frac{\text{valor BPRS día 0} - \text{valor BPRS día 21}}{\text{valor BPRS día 0}} \times 100$$

La mejoría porcentual reduce la variabilidad y tiene una mayor correlación con la evaluación clínica que cuando se toman valores absolutos (14).

Definimos como pacientes respondedores a aquéllos con una mejoría igual o mayor del 40%, siguiendo una modificación de los criterios utilizados por Magliozzi y cols. (15).

Análisis estadístico

Se utilizaron dos métodos de estudio: el área bajo la curva (ABC) y el incremento máximo (Δ máx.). El ABC se calculó midiendo el área bajo la curva de respuesta después de la administración del DOM, sustrayendo el área del nivel basal. El Δ máx se obtuvo restando, a la concentración máxima obtenida tras el DOM, el nivel basal. La relación entre la mejoría clínica porcentual observada en la BPRS y en sus 5 subescalas y la respuesta de PRL (ABC e Δ máx) tras el DOM y la PRI. basal se realizó mediante análisis de regresión lineal. La respuesta de PRL al DOM (ABC e Δ máx) entre los diferentes grupos de pacientes y los controles se analizó mediante ANOVA y el test de Tuckey.

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete estadístico SYSTAT para microordenadores (16). La sensibilidad, la especificidad y la confianza diagnóstica se evaluaron siguiendo los criterios de Galen y Gambino (17).

RESULTADOS

Evaluación psicopatológica

Puntuaciones basales

La puntuación media en la BPRS total y en cada uno de sus distintos factores se recoge en la Tabla 1. No se encuentran diferencias significativas entre las puntuaciones medias del BPRS total ni entre las de sus escalas, excepto para el factor I entre el grupo de esquizofrénicos crónicos y subcrónicos (Tabla 2).

TABLA 1

Puntuaciones medias basales y mejoría porcentual en el BPRS total y sus diferentes subescalas del grupo de pacientes esquizofrénicos

	PUNTUACIÓN MEDIA ($X \pm SD$)	MEJORÍA PORCENTUAL ($X \pm SD$)
BPRS total	47,8 \pm 12	27,1 \pm 3,3
Factor I	7,4 \pm 2,6	7,2 \pm 36,6
Factor II	9,9 \pm 4,4	13,3 \pm 21,8
Factor III	15,3 \pm 5,1	36,2 \pm 28,1
Factor IV	5,6 \pm 3,9	12,3 \pm 54,3
Factor V	9,6 \pm 4	34,1 \pm 38,7
Factor psicosis	25 \pm 7,7	36,7 \pm 28,1
Síntomas positivos	30,6 \pm 10,3	34,6 \pm 28,4

TABLA 2

Puntuaciones basales obtenidas en esquizofrénicos crónicos y subcrónicos y significación estadística entre ambos

	CRÓNICOS	SUBCRÓNICOS	t	p
BPRS total	45,1 ± 9,6	53 ± 14,8	-1,603	NS
Factor I	6,5 ± 1,7	9,2 ± 3,1	-2,690	P < 0.05
Factor II	9,6 ± 4,5	10,4 ± 4,3	-0,493	NS
Factor III	14,9 ± 5,4	16,2 ± 4,6	-0,684	NS
Factor IV	5 ± 2,4	6,8 ± 5,9	-0,928	NS
Factor V	9 ± 3,5	10,9 ± 4,7	-1,304	NS
F. psicosis	23,9 ± 7,4	27,1 ± 8	-1,139	NS
S. positivos	29 ± 8,5	34 ± 12,9	-1,317	NS

Evaluación diacrónica de las puntuaciones del BPRS

Al evaluar la mejoría porcentual de la BPRS tras 21 días de tratamiento con neurolépticos se observó un 36,3% (12 de 33) de pacientes respondedores al tratamiento. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la edad, los años de evolución de la enfermedad, la puntuación basal obtenida en la BPRS ni en sus diferentes subescalas entre ambos grupos (Tabla 3).

TABLA 3

Puntuaciones basales obtenidas en esquizofrénicos respondedores y no respondedores y significación estadística entre ambos grupos

	RESPONDEDORES	NO RESPONDEDORES	t	p
BPRS total	51,5 ± 13,4	45,6 ± 10,9	1,379	NS
Factor I	7,5 ± 2,7	7,3 ± 2,6	0,259	NS
Factor II	9,4 ± 4,3	10,1 ± 4,5	-0,475	NS
Factor III	16,4 ± 3,1	14,8 ± 6	1,003	NS
Factor IV	7,3 ± 5,8	4,7 ± 1,8	1,500	NS
Factor V	11,4 ± 4,7	8,6 ± 3,1	2,020	NS
F. psicosis	27,8 ± 6,1	23,4 ± 8,1	1,618	NS
S. positivos	35,1 ± 11,1	28,1 ± 9,1	1,966	NS
Edad	25,8 ± 5,9	28,3 ± 8,9	-0,875	NS
Evolución	4,5 ± 5,6	7,3 ± 7,6	-1,115	NS

Niveles de prolactina

PRL basal

Los niveles basales fueron normales en todos los pacientes menos en 6 (18,2%) que tenían una hiperprolactinemia moderada. No pudimos demostrar diferencias estadísticamente significativas en la psicopatología inicial ni en la mejoría clínica entre ambos grupos (Tabla 4), ni encontramos correlación entre los niveles basales de PRL con el grado de psicopatología inicial ni con la mejoría porcentual después del tratamiento (Tabla 5).

TABLA 4

Comparación de la psicopatología al inicio del brote psicótico y su mejoría clínica porcentual entre pacientes hiper y normoprolactinémicos

		HIPERPRL (N = 6)	NORMOPRL (n = 27)	t	p
Psicopatología basal	BPRS total	49,6 ± 8,3	47,4 ± 12,7	0,411	NS
	F. psicosis	24,3 ± 3	25,1 ± 8,4	-0,418	NS
	S. positivos	30 ± 5	30,8 ± 11,2	-0,286	NS
Mejoría porcentual	BPRS total	25,5 ± 31,6	27,5 ± 21,8	-0,191	NS
	F. psicosis	43,1 ± 33,1	35,3 ± 27,3	0,611	NS
	S. positivos	32 ± 36,2	35,2 ± 27,1	-0,247	NS

TABLA 5

Correlación entre los niveles basales de prolactina y las puntuaciones en el BPRS

	COEF. CORREL.	SIGNIFICACIÓN
BPRS total	0,28586	NO
Factor I	0,23363	NO
Factor II	-0,019881	NO
Factor III	0,28744	NO
Factor IV	0,26989	NO
Factor V	0,11329	NO
F. psicosis	0,25176	NO
S. positivos	0,29201	NO
Mejoría (%)	-0,059896	NO

Los valores medios \pm SD del incremento máximo (Δ máx) y del área bajo la curva (ABC) de PRL al DOM en los grupos control, esquizofrénicos crónicos, subcrónicos, respondedores, no respondedores y totales se muestran en la Tabla 6. Mediante ANOVA se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el Δ máx y el ABC entre los pacientes respondedores, los no respondedores y los controles a expensas de los esquizofrénicos no respondedores en relación al grupo control y al de respondedores (test de Tuckey) (Tabla 7). No hubo diferencias significativas entre el grupo de los esquizofrénicos crónicos, los subcrónicos y los controles. También encontramos una correlación negativa estadísticamente significativa entre la respuesta de PRL al DOM (Δ máx) y la mejoría porcentual observada en los factores V, la psicosis y los síntomas positivos del BPRS (Tabla 8).

TABLA 6
Respuesta de la prolactina a la domperidona.
Valores medios ($x \pm SD$)

	INCREMENTO MÁXIMO	ÁREA BAJO LA CURVA
Grupo control (n = 15)	46,7 \pm 17,4	96,6 \pm 36,7
Esquizofrénicos (n = 33)	63,5 \pm 37,8	121,4 \pm 61,8
E. subcrónicos (n = 11)	51,3 \pm 24,6	95,6 \pm 42,4
E. crónicos (n = 22)	77,5 \pm 56,7	146,6 \pm 88,8
E. respondedores (n = 12)	52,4 \pm 27,1	105 \pm 56
E. no respondedores (n = 21)	80,3 \pm 58,6	148,3 \pm 90,2

TABLA 7
Significación estadística entre los grupos de esquizofrénicos respondedores y no respondedores y los controles

	RESP.	NO RESP.	CONTROLES	F	p
Δ máx	52,4 \pm 27,1	80,3 \pm 28,6	46,7 \pm 17,4	3,569	< 0.05
ABC	105 \pm 56	148,3 \pm 90,2	96,6 \pm 36,7	3,347	< 0.05

TABLA 8

Correlación entre la respuesta de PRL al DOM y la mejoría psicopatológica

INCREMENTO MÁXIMO DE PRL TRAS DOM		
	COEF. CORREL.	SIGNIFICACIÓN
BPRS	-0,412	SÍ
F. V	-0,619	SÍ
F. psicosis	-0,434	SÍ
F. sint. pos.	-0,425	SÍ

La sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo positivo tomando como línea de corte 45 ng/ml para el Δ máx y 86 para el ABC (los valores por encima de éstos se consideran respuestas positivas) fueron, respectivamente, del 76,2%, 58,3% y 76,2% para el Δ máx, y del 80,9%, 58,3% y 77,3% para el ABC.

DISCUSIÓN

Hace más de una década que se están utilizando los niveles de PRL como evaluación indirecta de la probable alteración dopaminérgica que presentan los pacientes con psicosis esquizofrénica (2, 18, 19), así como permanentemente se busca algún test que se pueda utilizar como marcador de estado o de rasgo, o que tenga capacidad predictiva de respuesta o de evolución de la enfermedad (8, 20-22); sin embargo, hasta la actualidad no se conoce ninguno que haya resuelto tales preguntas. Quizá entre las causas existentes se encuentren la diversidad de receptores dopaminérgicos (23-25) o la importante acción moduladora ejercida por los autorreceptores sobre la acción de los agonistas y antagonistas dopaminérgicos, careciendo de ellos el sistema tuberoinfundibular que es el encargado de la regulación neuroendocrina (26). Otras causas importantes pueden ser la probable complejidad etiopatogénica que esté involucrando a múltiples sistemas de neurotransmisión, provocando una alteración de la integración entre ellos y la inespecificidad de los fármacos empleados en la realización de dichos test.

De todas estas posibles causas la más factible de controlar es el empleo de drogas que actúen lo más selectivamente posible sobre un tipo concreto de receptor. Por esta razón decidimos utilizar DOM, un antagonista selectivo de los receptores dopaminérgicos D2, que a las dosis empleadas sólo actúa sobre tales receptores en las células lactótopas pituitarias.

Nuestros resultados confirman una vez más que los niveles de PRL basal no son útiles para indicarnos el grado de afectación psicopatológica basal ni para predecir la respuesta al tratamiento con neurolepticos (26, 27). Como otros autores (18, 19, 28, 29) encontramos un grupo de pacientes con una hiperprolactinemia moderada, sin que pudiéramos observar correlación entre este grupo y el grado de afectación psicopatológica basal, la mejoría clínica ulterior o la respuesta de PRL a la administración del DOM. Dado

que hemos descartado que el aumento de PRL sea debido al estrés, un periodo de lavado inadecuado, el sueño, etc., ya que estas variables fueron controladas metodológicamente, podríamos pensar que dichos enfermos presentan algún mecanismo neuroquímico compensatorio de la supuesta hiperactividad dopaminérgica postsináptica mesolímbica que provoca tal hiperprolactinemia. Será necesario hacer un seguimiento prolongado de estos pacientes para poder comprobar si evolucionan de manera homogénea entre sí y diferente respecto al grupo de pacientes normoprolactinémicos.

Nos parece importante que la respuesta de PRL al DOM sea significativamente menor en el grupo de esquizofrénicos respondedores al tratamiento que en el de no respondedores y que tal significación estadística se pierda cuando los pacientes se agrupan en crónicos y subcrónicos, ya que de estos datos se puede inferir que el tiempo evolutivo de la enfermedad no influye necesariamente sobre la posible respuesta al tratamiento con neurolépticos.

Adicionalmente hemos observado que el área bajo la curva y el incremento máximo de PRL tras la administración de DOM se correlacionan negativamente, de manera significativa, con la mejoría clínica observada después de tres semanas de tratamiento con neurolépticos en diversas subescalas del BPRS (factor V, factor psicosis y síntomas positivos). Si además tenemos en cuenta los porcentajes obtenidos en el valor predictivo positivo, creemos que la confianza diagnóstica de este test es bastante aceptable.

Estos resultados nos permiten pensar que el test de estimulación de PRL post DOM puede considerarse como una prueba de posible utilidad como predictora de respuesta de los síntomas positivos al tratamiento neuroléptico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dannies, P. *Prolactin*. En: Lathja, A. (Ed.). *Handbook of Neurochemistry*. Plenum Press, New York 1985; 159-174.
2. Ettrigi, P., Nair, N.P.V., Lal, S., Cervantes, P., Guyda, H. *Effect of apomorphine on growth hormone and prolactin secretion in schizophrenic patients with or without oral dyskinesia, with drawn for chronic neuroleptic therapy*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 870-876.
3. Tamminga, C.A., Neophytides, A., Chase, T.N. y Frohman, L.A. *Schizophrenic symptoms improve with apomorphine*. *Science* 1978; 200: 567-568.
4. Meltzer, H.Y., Kolakowska, T., Fang, V. y cols. *Growth hormone and prolactin response to apomorphine in schizophrenia and major affective disorders*. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 512-519.
5. Meltzer, H.Y., Nasr, S.J. y Tong, C. *Serum dopamine beta-hydroxylase activity in schizophrenia*. *Biol Psychiatr* 1980; 15: 781-788.
6. Asnis, G.M., Ryan, N.D. *The psychoneuroendocrinology of schizophrenia*. En: Rifkin, A. (Ed.). *Schizophrenia and affective disorders*. John Wright, Boston 1983; 205-236.
7. Cabranes, J.A., Santos, J.L., Barabash, A. y cols. *Utilización de antagonistas dopaminérgicos en el diagnóstico y seguimiento de las psicosis esquizofrénicas*. *Rev Esp Med Nuclear* 1990; 9 (Supl II): 29-35.
8. Cabranes, J.A., Fuentenebro, F., Recio, N.M., Borque, M., Almoguera, M.I. *Prolactin secretion response to TRH stimulation in acute and chronic schizophrenic under neuroleptic treatment*. *International Pharmacopsychiatry* 1982; 17: 1-7.
9. Creese, L., Snyder, S.H. *Behavioral and biochemical properties of the dopamine receptor*. En: Lipton, M.A., Dimascio, A. y Killam, K.F. (Eds.). *Psychopharmacology: A generation of progress*. Raven Press, New York 1978; 377-388.
10. Crow, T.J. *Molecular pathology receptors of schizophrenia: More than one discuse process*. *Brit Med J* 1980; 280: 66-68.
11. Secman, P. *Brain dopamine receptors*. *Pharm Rev* 1981; 32: 229-313.

12. Reyntjens, A.J., Niemegeers, J.E., Van Nueten, M.M. y cols. *Domperidone, a novel and safe gastrokinetic anti-nauseant for the treatment of dyspepsia and vomiting. A survey of pharmacological and clinical results.* *Arzneim Forsch Drugs Res* 1978; 28: 1194-1199.
13. Guy, W. *Assessment manual.* US Dept of health education and welfare, Rockville, 157-171.
14. Overall, J.E. *Rating scales in the measurement of change.* En: *Neuropsychopharmacology: Proceedings of the Ninth Congress of the International Neuropsychopharmacology*, Elsevier, Amsterdam 1975; 208-213.
15. Magliozzi, J.R., Hollister, L.E., Arnold, K.V., Earle, G.M. *Relationship of serum haloperidol levels to clinical response in schizophrenic patients.* *Am J Psychiatry* 1981; 138: 365-366.
16. Wilkinson, L. *Syscat: The system for statistics.* IL Systat Inc, Evanston 1986.
17. Galen, S.R., Gambino, S.R. *Beyond normality-The predictive value and efficiency of medical diagnosis.* Wiley, New York 1975.
18. Meltzer, H.Y., Fang, V.S. *The effects of neuroleptics on serum prolactin in schizophrenic patients.* *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 279-286.
19. Brambilla, F., Guasalla, A., Gerrini, A., Riggi, F., Burbati, G. *Prolactin secretion in chronic schizophrenic.* *Acta Psychiat Scand* 1976; 54: 275-286.
20. Rubin, R.T. *Prolactin and schizophrenia.* En: *Psychopharmacology. The third generation of progress.* Raven Press, New York 1987; 803-818.
21. Kolakowska, T., Braddock, L., Wiles, D., Franklin, M., Gelder, M. *Neuroendocrine tests during treatment with neuroleptics drugs. I. Plasma prolactin response to haloperidol challenge.* *Br J Psychiatry* 1981; 139: 400-412.
22. Davis, B.M., Davis, K.L., Mohs, R.C. y cols. *Evaluating prolactin response to dopamine agonists in schizophrenia. Methodological problems.* *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 259-264.
23. Creese, I. *Dopamine receptors explained.* *Trends Neurosciences* 1982; 40-43.
24. Leff, S.E., Hamblin, M.W., Creese, I. *Interactions of dopamine agonists with brain D-1 receptors labeled by ³H-antagonists. Evidence for the presence of high and low affinity agonist-binding states.* *Molec Pharmac* 1985; 27: 184-192.
25. Creese, I. *Biochemical properties of CNS dopamine receptors.* En: Meltzer, H.Y. (Ed.). *Psychopharmacology. The third generation of progress.* Raven Press, New York 1987; 257-272.
26. Meltzer, H.Y., Sachar, E.J., Frantz, A.G. *Serum prolactin levels in unmedicated schizophrenic patients.* *Arch Gen Psychiatry* 1974; 131: 56-69.
27. Rubin, R.T., Hayes, S.E. *The prolactin secretory response to neuroleptic drugs. Mechanisms, applications and limitations.* *Psychoneuroendocrinology* 1980; 5: 121-137.
28. Whalley, L.J., Christie, J.E., Brown, S., Arbuthnott, G.W. *Schneider's first-rang symptoms of schizophrenia. An association with increased growth hormone response to apomorphine.* *Arch Gen Psychiatry* 1984;
29. Santos, J.I. *Interés clínico de las determinaciones de haloperidol y prolactina en la esquizofrenia.* Tesis doctoral, Universidad Complutense 1989.