



**ARTÍCULO DE REVISIÓN**

**REVIEW ARTICLE**

Recibido: 16-10-2018. Aceptado: 21-12-2018

## **HIPERPROLACTINEMIA EN PSICOSIS TEMPRANAS: ¿SECUNDARIA A ESTRÉS O A UNA REGULACIÓN ALTERADA DE LA SECRECIÓN DE PROLACTINA?**

### **HYPERPROLACTINAEMIA IN EARLY PSYCHOSIS: SECONDARY TO STRESS OR TO AN ALTERED REGULATION OF PROLACTIN SECRETION?**

**J. Labad<sup>1,2</sup>, A. Armario<sup>1,3,4</sup>, R. Nadal<sup>1,3,5</sup>, J. Ortiz<sup>1,3,6</sup>, R. Andero<sup>1,3,5</sup>, J. Giraldo<sup>1,3,7</sup>,  
R. Coronas<sup>1,2</sup>, J.A. Monreal<sup>1,2</sup>, D. Palao<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III, España. Unidad de Neurociencias Traslacional I3PT-U.A.B. Sabadell, España. <sup>2</sup>Departamento de Psiquiatría, Hospital Universitario Parc Taulí, Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí (I3PT), Universidad Autónoma de Barcelona, Sabadell, España. <sup>3</sup>Instituto de Neurociencias, Universidad Autónoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallés, España. <sup>4</sup>Unidad de Fisiología Animal (Facultad de Biociencias), Universidad Autónoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallés, España. <sup>5</sup>Unidad de Psicobiología (Facultad de Psicología), Universidad Autónoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallés, España. <sup>6</sup>Unidad de Bioquímica, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular (Facultad de Medicina), Universidad Autónoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallés, España. <sup>7</sup>Unidad de Bioestadística (Facultad de Medicina), Universidad Autónoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallés, España.

**Correspondencia:** AJavier Labad. Salud Mental Parc Taulí.  
Parc Taulí Hospital Universitari. C/ Parc Taulí, 1. 08208 Sabadell (Barcelona). Email: jlabad@tauli.cat



**ISSN 2565-0564**

Psicosom. psiquiatr. 2019;8:16-24.



## RESUMEN

En la última década estudios previos han demostrado un aumento de las cifras de prolactina en pacientes con un primer episodio psicótico libres de tratamiento respecto a controles sanos. Aunque no existen mecanismos fisiopatológicos claros, existe la posibilidad de que se trate de una alteración secundaria al contexto estresante del debut psicótico. Alternativamente, los pacientes con un trastorno psicótico podrían sufrir una regulación anómala de la secreción de prolactina con un exceso de factores estimuladores o un defecto de los factores inhibitorios. En la presente revisión narrativa se comentan diferentes posibles mecanismos fisiopatológicos implicados incluyendo el papel del estrés y la regulación de la secreción de prolactina en la vía tuberoinfundibular, que puede evaluarse clínicamente con pruebas funcionales endocrinológicas. Este conocimiento ofrece una oportunidad de investigar las causas de estas alteraciones y dilucidar los mecanismos implicados en la hiperprolactinemia en fases tempranas de psicosis.

**Palabras clave:** Prolactina; Psicosis; Estrés; Dopamina; Serotonina.

## ABSTRACT

In the last decade, previous studies have shown an increase in prolactin levels in drug-free patients with a first psychotic episode compared to healthy controls. Although pathophysiological mechanisms are not well understood, there is the possibility that this finding is secondary to the stressful context of the psychotic onset. Alternatively, patients with a psychotic disorder may suffer from an abnormal regulation of prolactin secretion with an excess of stimulating factors or a defect in inhibitory factors. In the present narrative review different possible physiopathological mechanisms are discussed, including the role of stress and the regulation of prolactin secretion in the tuberoinfundibular pathway, which can be evaluated clinically with endocrinological functional tests. This knowledge offers an opportunity to investigate the causes of these alterations and elucidate the mechanisms involved in the hyperprolactinemia at early phases of psychosis.

**Keywords:** Prolactin; Psychosis; Stress; Dopamine; Serotonin.

## INTRODUCCIÓN

La hiperprolactinemia, aumento de cifras de prolactina en suero, es un hallazgo relativamente común en pacientes con un trastorno psicótico (Halbreich, Kinon, Gilmore, & Kahn, 2003). Dado que la dopamina del sistema tuberoinfundibular ejerce un efecto inhibitorio sobre la secreción de prolactina actuando mediante receptores dopaminérgicos D2 de las células lactotropas de la hipófisis anterior, en la mayoría de casos de pacientes que reciben tratamiento crónico con antipsicóticos la hiperprolactinemia es secundaria al bloqueo de receptores D2 causado por dichos fármacos (Horseman & Gregerson, 2013).

No obstante, en las últimas décadas ha surgido el interés en el estudio de la prolactina en pacientes con un primer episodio psicótico que no habían recibido anteriormente tratamiento an-

tipicótico, habiéndose observado niveles elevados de prolactina respecto a controles sanos (Aston et al., 2010; García-Rizo et al., 2012; Riecher-Rössler et al., 2013). Este resultado ha sido reproducido en numerosas ocasiones en la literatura científica, y meta-análisis recientes corroboran el hallazgo en pacientes libres de tratamiento antipsicótico (González-Blanco et al., 2016).

## HIPERPROLACTINEMIA COMO RIESGO DE TRANSICIÓN A PSICOSIS.

El estudio de poblaciones con elevado riesgo de desarrollar una psicosis, comúnmente denominadas en la literatura científica como estados mentales de alto riesgo (EMAR), ha facilitado el estudio de biomarcadores pronósticos del riesgo



de desarrollar una psicosis. En un intento de cuantificarlo para obtener una mejor identificación, se han desarrollado criterios diagnósticos que pretenden cribar pacientes con síntomas prodrómicos de psicosis. Los criterios de EMAR más utilizados por grupos en Australia y países anglosajones son los que se conocen como de riesgo muy alto de psicosis (ultra high risk [UHR]). La investigación en fases tempranas de psicosis también ha utilizado el concepto de síndrome psicótico atenuado (APS en siglas inglesas), introducido en el DSM-5 para uso en investigación y posible inclusión a nivel clínico en futuras ediciones. Es conocido que aproximadamente una tercera parte de las personas con un diagnóstico de EMAR desarrollarán una psicosis en los dos primeros años de seguimiento (Fusar-Poli et al., 2016).

Aunque la mayoría de estudios que han analizado la relación entre hormonas y riesgo de transición a psicosis se han centrado en el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y sobre todo en el cortisol (Labad, 2018), la prolactina es otra hormona que se ha planteado como posible biomarcador, especialmente al demostrarse de que los pacientes con un primer episodio psicótico sin tratamiento mostraban cifras elevadas de prolactina respecto a controles sanos (González-Blanco et al., 2016). En esta línea, los primeros estudios transversales en EMAR demostraron también una elevación de las cifras de prolactina en plasma respecto a controles sanos (Aston et al., 2010; Montalvo et al., 2014).

El primer estudio prospectivo con el objetivo de estudiar la relación entre los niveles basales de prolactina y el riesgo de transición a psicosis en una muestra de EMAR se realizó por nuestro grupo e incluyó una muestra de 39 EMARs y 44 controles sanos (Labad et al., 2015). El seguimiento de la muestra de EMARs como mínimo durante un año (media de seguimiento de 562.3 días), puso de manifiesto que 10 casos (25.6%) desarrollaron una psicosis en el primer año de seguimiento. Es remarcable el hecho de que aquellos pacientes que presentaron una transición a psicosis mostraban, a su vez, niveles más elevados de prolactina al inicio del estudio que los EMAR que no hicieron una transición o que los controles sanos. Se repitieron los análisis excluyendo los pacientes que recibieron antipsicóticos, y los resultados siguieron siendo estadísticamente significativos. Un segundo estudio longitudinal (Ittig et al., 2017) explorando si la asociación entre la prolactina y el desarrollo de psicosis incluyó a 115 EMARs que se siguieron 5 años, con un riesgo de transición del 19.8%, no objetivándose una relación entre las cifras de prolactina y riesgo de psicosis. En otro estudio (Perkins

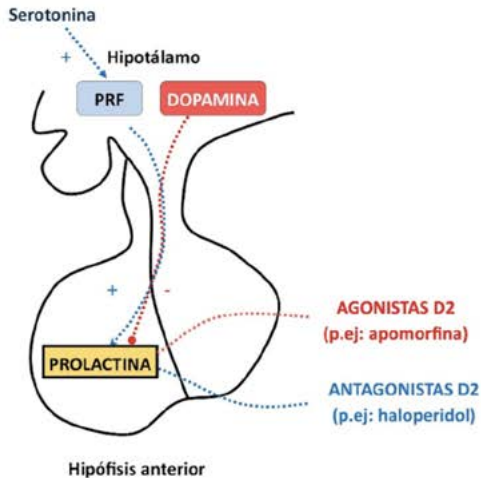
et al., 2015) que consideró 117 biomarcadores y de los cuales se seleccionaron 15 marcadores de riesgo de transición a psicosis mediante la técnica computacional de algoritmo voraz, la prolactina no se incluyó entre los biomarcadores de riesgo, pero sí se incluyeron otros parámetros asociados a inflamación entre ellos varias citoquinas (IL-1 $\beta$ , IL-7, IL-8) y la metaloproteínasa de la matriz extracelular 8 (MMP-8). Las diferencias entre estudios en relación con el papel de la prolactina y el riesgo de transición podría explicarse por algunas diferencias metodológicas. Por ejemplo, las entrevistas diagnósticas fueron diferentes entre estudios: Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS) (Labad et al., 2015), Basel Instrument for Psychosis (Ittig et al., 2015) y Structured Interview for Prodromal Syndromes (SIPS) (Perkins et al., 2015). Además, en el estudio de Perkins y colaboradores (2015) se evaluó la prolactina junto con muchos otros biomarcadores y podría ser que la asociación entre prolactina y riesgo de transición sea menor cuando se consideren otros biomarcadores relacionados con la inflamación. Son necesarios más estudios que evalúen esta hipótesis para testar el papel de la prolactina en el riesgo de transición a psicosis.

## HIPERPROLACTINEMIA Y ESTRÉS: EXISTE UNA RELACIÓN QUE EXPLIQUE EL RIESGO DE TRANSICIÓN A PSICOSIS?

Aunque, como se ha comentado anteriormente, existen pocos estudios longitudinales relacionando la prolactina y el riesgo de transición a psicosis, algunos autores, como Anita Riecher-Rössler, han planteado la hipótesis de "estrés-prolactina-dopamina" (Riecher-Rössler, 2017). El planteamiento de esta hipótesis se basa en dos principios. En primer lugar, la prolactina aumenta en situaciones de estrés (Armario, Marti, Molina, De Pablo, & Valdes, 1996; Lennartsson & Jonsdottir, 2011), y es conocida la importancia del estrés como desencadenante de primeros episodios psicóticos (Beards et al., 2013; Walker & Diforio, 1997). Segundo, dado que la prolactina puede activar la secreción de dopamina (Egli, Leeners, & Kruger, 2010), Riecher-Rössler sugiere que este aumento de dopamina podría provocar síntomas psicóticos en personas vulnerables, lo que implicaría a la vía tuberoinfundibular en la patogenia de la esquizofrenia y otras psicosis, y no sólo a la vía mesolímbica o mesocortical (Riecher-Rössler, 2017). Tal como otros autores han mencionado (Labad, 2018), uno de los problemas de esta hipótesis es que la teoría dopami-



## REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE PROLACTINA



### PRUEBAS FUNCIONALES ENDOCRINOLÓGICAS

#### ESTÍMULO DE LA SECRECIÓN

- Test de TRH
- Activación de receptores serotoninérgicos (p.ej: fenfluramina, m-clorofenilpiperacina)
- Antagonismo D2 (p.ej: haloperidol)

#### INHIBICIÓN DE LA SECRECIÓN

- Test de apomorfina

Factores inhibitorios de la secreción de prolactina están representados en rojo

Factores estimuladores de la secreción de prolactina están representados en azul

PRF= Factores liberadores de prolactina (*Prolactin releasing factors*):  
Hormona liberadora de tirotrópina (TRH), péptido intestinal vasoactivo (VIP), vasopresina, oxitocina

Figura 1. Regulación de la secreción de prolactina y pruebas funcionales útiles para su estudio.

nérgica de la esquizofrenia sugiere que el estado hiperdopaminérgico afecta a la vía mesolímbica, y la regulación de la dopamina en esta vía es independiente de la vía tuberoinfundibular (Demarest & Moore, 1979). Por estos motivos, todavía resulta bastante especulativo el aceptar esta hipótesis como claramente patogénica en el desarrollo de psicosis.

Algunos estudios que han analizado la relación entre prolactina y medidas clínicas de estrés en poblaciones EMAR o primeros episodios psicóticos no han mostrado resultados concluyentes. Por ejemplo, en un estudio prospectivo de primeros episodios psicóticos de un año de duración que evaluó estrés percibido y acontecimientos vitales estresantes, los niveles de prolactina no se asociaron con ninguna de estas medidas de estrés (Lally et al., 2017). Igualmente, en otro estudio que incluyó una muestra de EMARs, aunque la prolactina se asoció con el riesgo de transición, no se encontró una relación positiva con acontecimientos vitales estresantes ni estrés percibido (Labad et al., 2015). Por lo tanto, no parece evidente

que la hiperprolactinemia en fases iniciales de los trastornos psicóticos se deba primordialmente a la presencia de estrés.

### HIPERPROLACTINEMIA COMO UN DEFECTO EN LA REGULACIÓN

Otra hipótesis es que lo que se está observamos en poblaciones de riesgo para desarrollar una psicosis sea un aumento de la secreción de prolactina debido a una alteración en la regulación nerviosa de la secreción de prolactina, ya sea por un defecto de factores inhibitorios o un exceso de factores liberadores de prolactina. Para comentar esta posibilidad, se describirá primero los factores implicados en la secreción de prolactina y posteriormente se revisarán estudios realizados con pruebas funcionales endocrinológicas para evaluar dónde pudiera existir una alteración de la regulación.

En la figura 1 puede observarse los factores tanto liberadores como inhibidores implicados en la secreción de



prolactina por las células lactotropas en la hipófisis anterior. Entre los factores liberadores, conocidos por el acrónimo PRF de prolactin releasing factors, se encuentra la hormona liberadora de tirotropina (TRH), el péptido vasoactivo intestinal (VIP), la vasopresina y la oxitocina. La serotonina, actuando a nivel más distal, ejerce un efecto estimulador de estos factores liberadores. En cuanto a factores inhibitorios, se considera que la dopamina juega el papel preponderante en la secreción de prolactina. La dopamina es liberada al sistema portal-hipofisario desde los axones de las neuronas dopaminérgicas del sistema tuberoinfundibular e inhibe la secreción de prolactina actuando en las células lactotropas a través de receptores D2. La secreción de prolactina es el balance de la acción de los PRFs, que probablemente se liberan de forma transitoria en respuesta a estímulos concretos, y la inhibición tónica ejercida por la dopamina. Por lo tanto, existen diferentes pruebas funcionales endocrinológicas que se pueden aplicar en el estudio de la regulación de la secreción de prolactina. De manera resumida, estas pruebas funcionales endocrinológicas permiten administrar exógenamente hormonas o drogas que actúan sobre factores inhibitorios o estimuladores y observar los cambios agudos en la secreción de prolactina con la determinación seriada de concentraciones séricas de prolactina.

## PRUEBAS FUNCIONALES ESTIMULADORAS DE LA SECRECIÓN DE PROLACTINA.

### *Test de TRH*

Estudios previos han utilizado la administración de TRH para comparar la respuesta de la prolactina en individuos con esquizofrenia no tratados o en los que se ha realizado un lavado de medicación antipsicótica. Los primeros estudios utilizaron dosis elevadas de TRH (500 µg) buscando una respuesta prolactinémica máxima (Brambilla et al., 1976; Prange, Loosen, Wilson, Meltzer, & Fang, 1979; Roy, Wolkowitz, Doran, & Pickar, 1989; Wahby et al., 1990). En el estudio de Brambilla y colaboradores, realizado en pacientes con esquizofrenia hebefrénica (Brambilla et al., 1976), se encontró una respuesta prolactinémica incrementada a la TRH respecto a controles sanos. Este hallazgo no fue reproducido por otros estudios que utilizaron la misma dosis de TRH (Prange et al., 1979; Roy et al., 1989; Wahby et al., 1990).

El grupo de Spooov y colaboradores ha planteado el uso de dosis muy bajas de TRH (12.5 µg) para estudiar la res-

puesta prolactinémica a la TRH (Johan Spooov, Bredbacka, & Stenman, 2010). Estos autores sugieren que el uso de dosis muy bajas de TRH, menores a las comúnmente utilizadas en el test de TRH para estimular la síntesis de prolactina, es una mejor opción porque serían capaces de antagonizar el efecto inhibitorio de la dopamina en la secreción de prolactina. Estos mismos autores demostraron que la respuesta de prolactina a la administración de estas dosis bajas (12,5 µg) de TRH endovenosa correlacionaba con la administración intramuscular de 0,5 mg de haloperidol en hombres sin patología mental y negativamente con la excreción urinaria en 24 horas de ácido homovanílico, el metabolito final de la dopamina (Spooov, 1985).

La administración de dosis tan bajas de TRH en pacientes con un primer episodio de esquizofrenia no tratados y en controles sanos muestra claras diferencias (Spooov et al., 2010): en pacientes existe una correlación entre niveles basales de prolactina y la respuesta prolactinémica a 12.5 µg de TRH ( $r = +0.61$ ) mientras que en controles sanos esta correlación no existe ( $r = -0.02$ ). Esta disregulación de la secreción de prolactina podría explicarse por un efecto inhibitorio de la liberación de dopamina, tal como sugieren los autores, o bien tratarse de un sistema hipersensible a la respuesta a TRH. Cabe recordar que, en este estudio (Spooov et al., 2010), los pacientes eran pacientes con una descompensación aguda de la enfermedad y que en otros estudios de este mismo grupo incluyendo pacientes con psicosis no afectivas más estables (Spooov et al., 1991), la correlación entre los niveles basales de prolactina y la respuesta a dosis bajas de TRH fue menor ( $r = +0.17$ ,  $p = n.s.$ ). Estos mismos autores (Spooov et al., 2010) plantearon la posibilidad de que la correlación entre niveles basales de prolactina y la respuesta prolactinémica a TRH pudiera estar modulada por el estado psicótico agudo.

En el trabajo que incluyó primeros episodios de esquizofrenia (Johan Spooov et al., 2010) se correlacionaron diferentes tipos de síntomas psicopatológicos y la respuesta prolactinémica a la TRH, encontrándose dos correlaciones negativas significativas: pobreza del contenido del lenguaje ( $r = -0.55$ ,  $p = 0.014$ ) e inatención objetiva ( $r = -0.520$ ,  $p = 0.022$ ). Los autores postularon que estos resultados sugieren una actividad incrementada en la actividad dopaminérgica a nivel tuberoinfundibular en primeros episodios de esquizofrenia, en relación con síntomas cognitivos. En la otra muestra de pacientes con psicosis no afectivas (Spooov et al., 1991), en cambio, las correlaciones entre la respuesta prolactinémica a





dosis bajas de TRH y síntomas psicopatológicos mostraron una correlación positiva con delirios, sugiriendo que estos síntomas estarían asociados a una actividad dopaminérgica disminuida a nivel tuberoinfundibular.

Por lo tanto, según los estudios previos parece conveniente poder utilizar dosis bajas de TRH (12.5 µg) para estudiar la respuesta en la secreción de prolactina en individuos con riesgo de desarrollar una psicosis, lo que permitiría dilucidar si este sistema hipersensible puede incluso existir antes de desarrollar una psicosis en EMARs.

### *Test estimuladores de receptores serotoninérgicos*

Se han utilizado diferentes tests funcionales estimuladores de receptores serotoninérgicos para evaluar la respuesta hormonal en secreción de prolactina. Entre estos tests se han utilizado la administración de precursores serotoninérgicos (p.ej: triptófano), que incrementan en paralelo la síntesis de serotonina, agentes liberadores de serotonina (p.ej: fenfluramina), antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (p.ej: clomipramina) o agonistas serotoninérgicos como la m-clorofenilpiperacina (mCPP).

La mayoría de estudios previos en esquizofrenia han utilizado D-fenfluramina para evaluar la respuesta de prolactina, y los datos son contradictorios. Algunos estudios indican una respuesta prolactinérgica incrementada en pacientes con esquizofrenia sin tratamiento (Abel, O'Keane, & Murray, 1996; Monteleone, Tortorella, Borriello, Cassandro, & Maj, 1999), especialmente en aquellos pacientes no respondedores a antipsicóticos atípicos (Monteleone et al., 1999) o con sintomatología afectiva (Abel et al., 1996). En cambio, otros estudios (Duval et al., 2003) no han mostrado diferencias significativas en la respuesta prolactinérgica a D-fenfluramina entre pacientes con esquizofrenia y controles sanos. Este mismo grupo sí que encontró una relación inversa entre la respuesta prolactinérgica a D-fenfluramina y la historia de conducta suicida en pacientes con esquizofrenia (Corrêa et al., 2002), siendo la respuesta a la D-fenfluramina menor en los pacientes con esquizofrenia e historia de conducta suicida respecto a los pacientes sin historia de conducta suicida o controles sanos.

Algunos estudios utilizando la administración de mCPP también han mostrado resultados dispares respecto a la respuesta prolactinérgica al comparar pacientes con esquizofrenia y controles sanos. En un estudio no se observaron diferencias en la respuesta de la prolactina entre pacientes

y controles (Krystal et al., 1993) mientras que en otro los pacientes con esquizofrenia presentaron una menor respuesta secretora de prolactina en pacientes respecto a controles sanos (Iqbal et al., 1991). No obstante, existen diferencias en las dosis y administración de mCPP en cada estudio, siendo endovenosa y a dosis de 0.1 mg/kg en el de Krystal y colaboradores (1993), y oral a dosis de 0.25 mg/kg en el de Iqbal y colaboradores (1991). En ambos estudios se demostró un empeoramiento sintomático al administrar mCPP, planteándose la contribución del sistema serotoninérgico en la modulación de síntomas psicóticos positivos en pacientes con esquizofrenia.

En otro estudio, administrando 7.5 g de L-triptófano a pacientes con esquizofrenia y controles sanos, se observó una mayor respuesta de prolactina en pacientes respecto a controles (Cowen, Gadhvi, Gosden, & Kolakowska, 1985). Markianos y colaboradores evaluaron la respuesta prolactinérgica a la clomipramina (25 mg e.v.) en pacientes con esquizofrenia antes y después del tratamiento antipsicótico con olanzapina o clozapina (Markianos, Hatzimanolis, Lykouras, & Christodoulou, 2002), siendo la respuesta incrementada antes de iniciar el tratamiento antipsicótico pero eliminada una vez iniciado el tratamiento con los antipsicóticos mencionados.

Aunque la mayoría de estudios se han centrado en la administración de d-fenfluramina y mCPP actualmente es difícil evaluar la función serotoninérgica con estas sustancias porque la fenfluramina ha sido retirada del mercado por temas de seguridad (riesgo de inducir lesiones valvulares cardíacas) (Cheung, Cheung, & Samaranyake, 2013), y la mCPP puede empeorar la sintomatología psicótica (Iqbal et al., 1991; Krystal et al., 1993).

### *Administración de antagonistas D2.*

La mayoría de estudios con antagonistas de receptores D2 han utilizado el haloperidol endovenoso. Varios estudios utilizando dosis de 0.5 mg endovenosas en pacientes con esquizofrenia y controles sanos han demostrado una menor respuesta prolactinérgica en pacientes (Copolov et al., 1990; Keks et al., 1990, 1995, 1992), sugiriendo que existe una alteración de la regulación dopaminérgica en la vía tuberoinfundibular de pacientes con esquizofrenia, aunque podría explicarse por un menor efecto tónico dopaminérgico (D2) o mayor actividades de PRFs.

Algunos estudios han explorado también la posible relación entre el fenotipo psicótico y la respuesta prolactinérgica



al haloperidol, encontrando una menor respuesta en pacientes con síntomas depresivos (Keks et al., 1995) y en aquellos con alteraciones del pensamiento incluyendo síntomas de desorganización (Keks et al., 1995) e intensidad de los delirios (Kulkarni et al., 1990).

El grupo de Meltzer utilizó domperidona, un antagonista dopaminérgico con propiedades antieméticas que no atraviesa la barrera hematoencefálica, para evaluar la respuesta de prolactina en pacientes con esquizofrenia sin tratamiento y controles sanos (Nerozzi et al., 1992, 1990). En un primer estudio que incluyó pacientes jóvenes con esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme y controles sanos, observaron una respuesta aplanada en ambos grupos de pacientes respecto a controles sanos, siendo el grupo de trastorno esquizofreniforme el que menor respuesta prolactinémica mostró (Nerozzi et al., 1990). En otro estudio del mismo grupo con población de edad más avanzada observaron el efecto opuesto, mostrando el grupo de pacientes con esquizofrenia una mayor respuesta prolactinémica a la domperidona que los controles sanos (Nerozzi et al., 1992). Estos estudios sugieren que la respuesta prolactinémica a la domperidona variaría con la edad, aunque no existe una clara explicación mecanística para este hallazgo.

### *Tests inhibidores de la secreción de prolactina: test de la apomorfina.*

La apomorfina es un derivado sintético de la morfina que actúa como agonista de la dopamina, siendo uno de los más utilizados para evaluar la respuesta de la secreción de prolactina en pacientes con esquizofrenia.

Varios estudios han utilizado 0.75 mg de apomorfina subcutánea, con resultados dispares. Algunos estudios han sugerido una mayor supresión de la secreción de prolactina en pacientes respecto a controles (Whalley, Christie, Brown, & Arbutnott, 1984), otros han sugerido que esta mayor supresión es específica de psicosis afectivas y sintomatología depresiva (Meltzer et al., 1984), y en otros casos no se han demostrado diferencias en la respuesta entre pacientes y controles sanos (Duval et al., 2003; Ferrier, Johnstone, & Crow, 1984). Otros grupos que han utilizado dosis ajustadas por peso tanto en administración subcutánea (5 µg/kg) como endovenosa (15 µg/kg en 90 minutos) de apomorfina, no han encontrado diferencias en la respuesta prolactinémica entre pacientes con esquizofrenia medicados y controles sanos (Scheinin et al., 1985).

Más recientemente algunos autores han utilizado apomorfina sublingual en sujetos sanos, una propuesta de test que permitiría evaluar la respuesta secretora de prolactina con una buena tolerabilidad (Brunerova et al., 2012). Aunque no existen estudios en pacientes con esquizofrenia, la administración sublingual de apomorfina podría constituir un avance en el estudio futuro de la función dopaminérgica en pacientes con trastornos psicóticos o incluso en pacientes EMAR que muestran un riesgo elevado de desarrollar una psicosis.

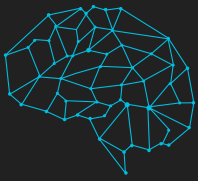
### CONCLUSIONES

El hallazgo de hiperprolactinemia en fases iniciales de las psicosis es un dato que se ha replicado en bastantes estudios, aunque todavía se desconocen los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. Una posibilidad sería que la hiperprolactinemia en fases iniciales sea un epifenómeno secundario al contexto estresante del debut psicótico, pero otra posibilidad sería que los pacientes con un trastorno psicótico padezcan una regulación anómala de la secreción de prolactina. La aplicación de pruebas funcionales endocrinológicas que evalúen la respuesta en la secreción de prolactina ante factores estimuladores e inhibitorios en poblaciones con riesgo de desarrollar una psicosis ofrece una oportunidad de investigar esta última posibilidad y dilucidar los mecanismos implicados en la hiperprolactinemia en fases tempranas de psicosis. Este campo de conocimiento ayudaría a identificar posibles biomarcadores pronósticos que ayuden a determinar y estratificar el riesgo de desarrollar una psicosis en poblaciones vulnerables, que actualmente se atienden en equipos de intervención precoz de psicosis.

Figura 1. Regulación de la secreción de prolactina y pruebas funcionales útiles para su estudio.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Abel, K. M., O'Keane, V., & Murray, R. M. (1996). Enhancement of the prolactin response to d-fenfluramine in drug-naive schizophrenic patients. *British Journal of Psychiatry*, 168(1), 57-60. <https://doi.org/10.1192/bjp.168.1.57>
2. 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)
3. 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 and Biological Psychiatry*, 34, 1342–1344. <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2010.02.019>
4. Beards, S., Gayer-Anderson, C., Borges, S., Dewey, M. E., Fisher, H. L., & Morgan, C. (2013). Life events and psychosis: a review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 39, 740–747. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt065>
  5. Brambilla, F., Guastalla, A., Guerrini, A., Rovere, C., Legnani, G., Sarno, M., & Riggi, F. (1976). Prolactin secretion in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 54(4), 275–286. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1976.tb00121.x>
  6. Brunerova, L., Potockova, J., Horacek, J., Koprivova, H., Rehula, M., & Andel, M. (2012). Sublingual apomorphine as a neuroendocrine probe. *Psychiatry Research*, 198(2), 297–299. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.09.022>
  7. Cheung, B. M. Y., Cheung, T. T., & Samaranyake, N. R. (2013). Safety of anti-obesity drugs. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 4(4), 171–181. <https://doi.org/10.1177/2042098613489721>
  8. Copolov, D. L., Keks, N. A., Kulkarni, J., Singh, B. S., McKenzie, D., McGorry, P., & Hill, C. (1990). Prolactin response to low-dose haloperidol challenge in schizophrenic, non-schizophrenic psychotic, and control subjects. *Psychoneuroendocrinology*, 15(3), 225–231. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(90\)90033-6](https://doi.org/10.1016/0306-4530(90)90033-6)
  9. Corrêa, H., Duval, F., Mokrani, M. C., Bailey, P., Trémeau, F., Staner, L., ... Macher, J. P. (2002). Serotonergic function and suicidal behavior in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 56(1-2), 75–85. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00181-5](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00181-5)
  10. Cowen, P. J., Gadhvi, H., Gosden, B., & Kolakowska, T. (1985). Responses of prolactin and growth hormone to L-tryptophan infusion: Effects in normal subjects and schizophrenic patients receiving neuroleptics. *Psychopharmacology*, 86(1-2), 164–169. <https://doi.org/10.1007/BF00431703>
  11. Demarest, K. T., & Moore, K. E. (1979). Comparison of dopamine synthesis regulation in the terminals of nigrostriatal, mesolimbic, tuberoinfundibular and tuberohypophysial neurons. *Journal of Neural Transmission*, 46(4), 263–277. <https://doi.org/10.1007/BF01259333>
  12. Duval, F., Mokrani, M. C., Monreal, J., Bailey, P., Valdebenito, M., Crocq, M. A., & Macher, J. P. (2003). Dopamine and serotonin function in untreated schizophrenia: Clinical correlates of the apomorphine and d-fenfluramine tests. *Psychoneuroendocrinology*, 28(5), 627–642. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00047-1](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00047-1)
  13. Egli, M., Leeners, B., & Kruger, T. H. C. (2010). Prolactin secretion patterns: Basic mechanisms and clinical implications for reproduction. *Reproduction*, 140(5), 643–654. <https://doi.org/10.1530/REP-10-0033>
  14. Ferrier, I. N., Johnstone, E. C., & Crow, T. J. (1984). Hormonal effects of apomorphine in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 144, 349–357. <https://doi.org/10.1192/bjpp.144.4.349>
  15. Fusar-Poli, P., Cappucciati, M., Borgwardt, S., Woods, S. W., Addington, J., Nelson, B., ... McGuire, P. K. (2016). Heterogeneity of psychosis risk within individuals at clinical high risk: A meta-analytical stratification. *JAMA Psychiatry*, 73(2), 113–20. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2324>
  16. García-Rizo, C., Fernández-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, 16–19. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.07.025>
  17. Gonzalez-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, 156–160. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.03.018>
  18. 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/http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4530%2802%2900112-9>
  19. Horseman, N. D., & Gregerson, K. A. (2013). Prolactin actions. *Journal of Molecular Endocrinology*, 52(1), R95–106. <https://doi.org/10.1530/JME-13-0220>
  20. Iqbal, N., Asnis, G. M., Wetzler, S., Kahn, R. S., Kay, S. R., & van Praag, H. M. (1991). The MCPP challenge test in schizophrenia: Hormonal and behavioral responses. *Biological Psychiatry*, 30(8), 770–778. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(91\)90233-C](https://doi.org/10.1016/0006-3223(91)90233-C)
  21. Ittig, S., Studerus, E., Heitz, U., Menghini-Müller, S., Beck, K., Egloff, L., ... Riecher-Rössler, A. (2017). Sex differences in prolactin levels in emerging psychosis: Indication for enhanced stress reactivity in women. *Schizophrenia Research*, 189, 111–116. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.02.010>
  22. Keks, N. A., Copolov, D. L., Kulkarni, J., Mackie, B., Singh, B. S., McGorry, P., ... van Riel, R. (1990). Basal and haloperidol-stimulated prolactin in neuroleptic-free men with schizophrenia defined by 11 diagnostic systems. *Biological Psychiatry*, 27(11), 1203–1215. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(90\)90418-2](https://doi.org/10.1016/0006-3223(90)90418-2)
  23. Keks, N. A., Copolov, D. L., McKenzie, D. P., Kulkarni, J., Hill, C., Hope, J. D., & Singh, B. S. (1995). Basal and haloperidol-stimulated prolactin and symptoms of nonaffective and affective psychoses in neuroleptic-free men. *Biological Psychiatry*, 37(4), 229–234. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)00114-1](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)00114-1)
  24. Keks, N. A., McKenzie, D. P., Low, L. H., McGorry, P. D., Hill, C., Kulkarni, J., ... Copolov, D. L. (1992). Multidiagnostic evaluation of prolactin response to haloperidol challenge in schizophrenia: Maximal blunting in Kraepelinian patients. *Biological Psychiatry*, 32(5), 426–437. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(92\)90130-R](https://doi.org/10.1016/0006-3223(92)90130-R)
  25. Krystal, J. H., Seibyl, J. P., Price, L. H., Woods, S. W., Heninger, G. R., Aghajanian, G. K., & Charney, D. S. (1993). M-Chlorophenylpiperazine Effects in Neuroleptic-Free Schizophrenic Patients: Evidence Implicating Serotonergic Systems in the Positive Symptoms of Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 50(8), 624–635. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820200034004>
  26. Kulkarni, J., Keks, N. A., Stuart, G., Mackie, B., Minas, I. H., Singh, B. S., & Copolov, D. L. (1990). Relationship of psychotic symptoms to haloperidol stimulated prolactin release. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 82(4), 271–274. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1990.tb01383.x>
  27. Labad, J. (2018). The role of cortisol and prolactin in the pathogenesis and clinical expression of psychotic disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 102, 24–36. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.11.028.
  28. Labad, J., Stojanovic-Pérez, A., Montalvo, I., Solé, M., Cabezas, A., Ortega, L., ... 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*, 60C, 163–169. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.10.011>
  29. Lally, J., Ajnakina, O., Stubbs, B., Williams, H. R., Colizzi, M., Carra, E., ... Goughran, 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>
  30. Lennartsson, A. K., & Jonsdottir, I. H. (2011). Prolactin in response to acute psychosocial stress in healthy men and women. *Psychoneuroendocrinology*, 36, 1530–1539. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.04.007>
  31. Markianos, M., Hatzimanolis, J., Lykouras, L., & Christodoulou, G. N. (2002). Prolactin responses to acute clomipramine and haloperidol of male schizophrenic patients in a drug-free state and after treatment with clozapine or with olanzapine. *Schizophrenia Research*, 56(1-2), 11–7. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00221-3](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00221-3)





32. Meltzer, H. Y., Kolakowska, T., Fang, V. S., Fogg, L., Robertson, A., Lewine, R., ... Busch, D. (1984). Growth Hormone and Prolactin Response to Apomorphine in Schizophrenia and the Major Affective Disorders: Relation to Duration of Illness and Depressive Symptoms. *Archives of General Psychiatry*, 41(5), 512-519. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1984.01790160098013>
33. Montalvo, I., Gutiérrez-Zotes, A., Creus, M., Monseny, R., Ortega, L., Franch, J., ... 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>
34. Monteleone, P., Tortorella, A., Borriello, R., Cassandro, P., & Maj, M. (1999). Prolactin hyperresponsiveness to D-fenfluramine in drug-free schizophrenic patients: A placebo-controlled study. *Biological Psychiatry*, 45(12), 1606-1611 [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00270-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00270-4)
35. Nerozzi, D., Magnani, A., Dastoli, C., Ferri, E., Capesciotti, G., Antonozzi, I., ... Meltzer, H. Y. (1992). Prolactin responses to domperidone in chronic schizophrenia. *Psychiatry Research*, 42(2), 159-169 [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(92\)90079-1](https://doi.org/10.1016/0165-1781(92)90079-1)
36. Nerozzi, D., Magnani, A., Sforza, V., Scaramucci, E., Cerilli, M., Moretti, C., ... Meltzer, H. Y. (1990). Plasma prolactin response to domperidone in acute schizophrenia and schizophreniform illness. *Psychiatry Research*, 34(2), 139-147. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(90\)90015-W](https://doi.org/10.1016/0165-1781(90)90015-W)
37. Perkins, D. O., Jeffries, C. D., Addington, J., Bearden, C. E., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., ... Heinssen, R. (2015). Towards a Psychosis Risk Blood Diagnostic for Persons Experiencing High-Risk Symptoms: Preliminary Results from the NAPLS Project. *Schizophrenia Bulletin*, 41(2), 419-428. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu099>
38. Prange, A. J., Loosen, P. T., Wilson, I. C., Meltzer, H. Y., & Fang, V. S. (1979). Behavioral and Endocrine Responses of Schizophrenic Patients to TRH (Protirelin). *Archives of General Psychiatry*, 36(10), 1086-1093. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1979.01780100056005>
39. Riecher-Rössler, a, Rybakowski, J. K., Pflueger, M. O., Beyrau, R., Kahn, R. S., Malik, P., & Fleischhacker, W. W. (2013). Hyperprolactinemia in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis. *Psychological Medicine*, 43(12), 2571-2582. <https://doi.org/10.1017/S0033291713000226>
40. Riecher-Rössler, A. (2017). Oestrogens, prolactin, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and schizophrenic psychoses. *The Lancet Psychiatry*, 4(1), 63-72. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30379-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30379-0)
41. Roy, A., Wolkowitz, O., Doran, A., & Pickar, D. (1989). TRH test in schizophrenic patients and controls. *Biological Psychiatry*, 25(4), 523-6. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(89\)90211-4](https://doi.org/10.1016/0006-3223(89)90211-4)
42. Scheinin, M., Syvälahti, E. K. G., Hietala, J., Huupponen, R., Pihlajamäki, K., Seppälä, O. P., & Säkö, E. (1985). Effects of apomorphine on blood levels of homovanillic acid, growth hormone and prolactin in medicated schizophrenics and healthy control subjects. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 9(4), 441-449. [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(85\)90198-8](https://doi.org/10.1016/0278-5846(85)90198-8)
43. Spooov, J. (1985). Submaximal plasma prolactin response to TRH and dopamine activity in man. *Pharmacopsychiatry*, 18(6), 330-332. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1017391>
44. Spooov, J., Bredbacka, P.-E., Appelberg, B., Katila, H., Karonen, S.-L., Rimon, R., Sarna, S. (1991). Prolactin response to submaximal stimulation by TRH in nonaffective psychoses. *Biological Psychiatry*, 29(3), 204-210.
45. Spooov, J., Bredbacka, P.-E., & Stenman, U.-H. (2010). An abnormal relation between basal prolactin levels and prolactin response to 12.5 microg TRH i.v. in drug-naïve patients with first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 119(1-3), 41-46. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.02.1074>
46. Wahby, V. S., Ibrahim, G. A., LeeChuy, I., Saddik, F. W., Giller, E. L., & Mason, J. W. (1990). Prolactin response to thyrotropin-releasing hormone in schizoaffective depressed compared to depressed and schizophrenic men and healthy controls. *Schizophrenia Research*, 3(5-6), 277-281. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(90\)90010-5](https://doi.org/10.1016/0920-9964(90)90010-5)
47. Walker, E. F., & Diforio, D. (1997). Schizophrenia: a neural diathesis-stress model. *Psychological Review*, 104, 667-685. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.104.4.667>
48. Whalley, L. J., Christie, J. E., Brown, S., & Arbuthnott, G. W. (1984). Schneider's First-Rank Symptoms of Schizophrenia: An Association With Increased Growth Hormone Response to Apomorphine. *Archives of General Psychiatry*, 41(11), 1040-1043. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790220030005>