



**CARTA EDITORIAL**

**LETTER TO THE EDITOR**

## **TEST NEUROENDOCRINOS FUNCIONALES Y DOPAMINA EN PSIQUIATRÍA: ¿SON ÚTILES TODAVÍA?**

### **NEUROENDOCRINE FUNCTIONAL TEST AND DOPAMINE IN PSYCHIATRY: ARE THEY STILL USEFUL?**

J.A. Monreal<sup>1,2</sup>, F. Duval<sup>3</sup>, J. Labad<sup>1,2</sup>, A. Armario<sup>1,4,5</sup>, R. Nadal<sup>1,4,6</sup>, R. Andero<sup>1,4,6</sup>,  
J. Ortiz<sup>1,4,7</sup>, R. Coronas<sup>1,2</sup>, J. Giraldo<sup>1,4,8</sup>, D.J. 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>Centre Hospitalier, Pole 8/9, APF2R, Rouffach, France. <sup>4</sup>Instituto de Neurociencias, Universidad Autónoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallés, España. <sup>5</sup>Unidad de Fisiología Animal (Facultad de Biociencias), Universidad Autónoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallés, España. <sup>6</sup>Unidad de Psicobiología (Facultad de Psicología), Universidad Autónoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallés, España. <sup>7</sup>Unidad de Bioquímica, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular (Facultad de Medicina), Universidad Autónoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallés, España. <sup>8</sup>Unidad de Bioestadística (Facultad de Medicina), Universidad Autónoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallés, España.

**Correspondencia:** José Antonio Monreal Ortiz. Departamento de Psiquiatría.  
Hospital Universitario Parc Taulí ParcTaulí 1, 08208 Sabadell, Barcelona Email: jmonreal@tauli.cat

**LEER**



**ISSN 2565-0564**

Psicosom. psiquiatr. 2019;8:13-15



El test con apomorfina (APO) se empezó a utilizar en psiquiatría en la década de los 70 del siglo pasado para valorar la función dopaminérgica. Consiste en evaluar la respuesta de diferentes hormonas tras la inyección subcutánea (SC) de apomorfina, un agonista dopaminérgico. Su utilización ha sido validada en sujetos sanos (Lal, 1972) y también en pacientes con enfermedades psiquiátricas (Metzger et al., 1984).

La APO es un agonista dopaminérgico no selectivo (Millan et al., 2002), con actividad en los receptores D2-like (D2, D3, D4), y D1-like (D1, D5). También tiene afinidad por los receptores serotoninérgicos (5HT1A, 5HT2A, 5HT2B, y 5HT2C), y  $\alpha$ -adrenérgicos ( $\alpha$ 1B,  $\alpha$ 1D,  $\alpha$ 2A,  $\alpha$ 2B, and  $\alpha$ 2C).

La APO afecta a la secreción de varias hormonas hipofisarias, aunque el lugar de acción puede variar en función de la hormona (Mokrani, Duval, Crocq, Bailey y Macher, 1995). Se ha sugerido que la APO disminuye la secreción de prolactina (PRL) actuando a través de los receptores D2 hipofisarios. En cambio, a niveles supra-hipofisarios estimula la secreción de la hormona del crecimiento (GH) a través de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH) y la corticotropina (ACTH) a través de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), estimulando finalmente la secreción de cortisol.

Entre estas respuestas, las más ampliamente estudiadas en psiquiatría han sido las de PRL y GH, dado que muy pocos autores se han interesado en las respuestas del eje corticotropo-adrenal a la APO. Sin embargo, la principal ventaja del estudio de la respuesta de ACTH/Cortisol al test con APO, en comparación con la de PRL y GH, es la ausencia de influencia significativa de la edad y el género (Duval, 2016).

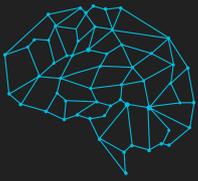
Revisando los diferentes trabajos publicados hasta ahora en psiquiatría, la principal aplicación del test con APO ha sido el estudio de la posible relación de estas respuestas hormonales con aspectos psicopatológicos que podrían estar mediados por la función dopaminérgica. Así, son numerosos los estudios realizados en el ámbito de la psicosis (Metzger et al, 1984; Mokrani et al., 1995), en trastornos afectivos (Ansseau et al., 1988; McPherson, Walsh y Silverstone, 2003) y en personalidad (Wiesbeck, Mauerer, Thome, Jakob, y Boening, 1995).

Otros estudios clínicos se han centrado en su posible utilidad como marcador pronóstico. Por ejemplo, un estudio realizado en pacientes con trastornos afectivos y trastornos psicóticos concluye que las respuestas de PRL y GH al test con APO estaban más relacionadas con el estado clínico y la duración de la enfermedad que con el diagnóstico ((Metzger et al., 1984). Otros estudios centrados en la conducta suicida

han mostrado una menor respuesta de GH al test con APO en pacientes deprimidos con antecedentes de conducta suicida comparados con pacientes deprimidos sin antecedentes de conducta suicida. El mismo grupo encontró los mismos resultados en pacientes fallecidos por suicidio previamente hospitalizados por depresión comparados con pacientes deprimidos sin antecedentes de conductas suicidas (Pichot et al., 2001).

Otras aportaciones de este test han sido en psicofarmacología pues permite estudiar el efecto de los antipsicóticos sobre los receptores D2 hipofisarios. Así, los antipsicóticos considerados como típicos inducen una hiperprolactinemia basal y un aplanamiento de la supresión de PRL en el test de APO. Los antipsicóticos considerados como agonistas parciales no alteran los valores basales de PRL, pero bloquean la supresión de PRL en respuesta a la APO. Finalmente, la clozapina, con poca afinidad por los receptores D2, no afecta a la supresión de PRL al test con APO, e incrementa ligeramente la PRL (para revisión, ver Duval, 2016).

Sin embargo, a pesar de estas contribuciones y del interés potencial que podría despertar en diferentes patologías en las que se han descrito alteraciones dopaminérgicas (como por ejemplo adicciones o T.D.A.H), el test con APO ha caído en desuso. Un factor limitante podría ser su tolerancia. No obstante, es un test que se ha mostrado seguro en humanos (Lal, de la Vega, Sourkes y Friesen, 1972). De hecho, a pesar de que pueda provocar con relativa frecuencia náuseas (hasta en un 90 %), las dosis empleadas en los diferentes estudios (entre 0.25 y 0.75 mg) son sub-eméticas, y sólo el 5 % de los pacientes presentan vómitos como efecto secundario (Meltzer et al., 1984). Otro aspecto que puede suponer una barrera sería su complejidad metodológica, como ocurre también con otros test funcionales. En el test con APO idealmente los pacientes deberían estar hospitalizados varios días con el fin de asegurar una sincronización cronobiológica, y libres de tratamiento farmacológico durante varios días. El día de la realización del test con APO, después de un ayuno nocturno, se despiertan a las 7 h de la mañana, se les inserta una cánula en el antebrazo que se mantiene abierta con solución salina isotónica, para iniciar el test a las 9 h de la mañana (evitando con ello el pico de PRL provocado en el momento de la inserción). Posteriormente, con el paciente acostado, se realizan extracciones sanguíneas durante un periodo de aproximadamente unas 3 h incluyendo también un periodo basal de 30 minutos previos a la administración de la APO (extracciones a los -30, -15 y 0 min, y después de la inyección



SC de APO a los, 30, 60, 90, 120 y 150 min). Ello implica, por tanto, un nivel alto de colaboración de los pacientes, y, por otro lado, la intervención de equipos clínicos formados en la realización y supervisión del test.

Finalmente, destacar como última limitación importante del test con APO, el hecho de que diferentes grupos de investigación hayan utilizado distintas dosis de apomorfina (entre 0.25 y 0.75 mg), lo que explicaría, al menos en parte, la divergencia de algunos resultados publicados en poblaciones clínicas similares.

Pese a estos factores limitantes, el test con APO es un test que, en nuestra opinión, puede aún permitir realizar nuevas aportaciones interesantes. Supone de hecho, un instrumento muy útil para la investigación traslacional, pues es un test que se puede utilizar en investigación básica, en modelos animales, y, como se ha descrito anteriormente, también en humanos, tanto en sujetos sanos como en pacientes con trastornos psiquiátricos. Este aspecto comporta para nosotros un argumento importante a favor de la utilización del test con APO en diferentes modelos de investigación centrados en la función dopaminérgica y en diferentes trastornos psiquiátricos.

Uno de los campos de interés es el de las psicosis incipientes y su psicopatología. Partiendo de los datos que han descrito hiperprolactinemia en pacientes libres de tratamiento antipsicótico (Labad, 2018), sería interesante valorar si esta desregulación de la PRL está relacionada con una alteración de la función dopaminérgica a nivel hipofisario. En estos pacientes tendría especial interés, al estar libres de tratamiento al inicio, combinar el test de APO con otro test posterior utilizando antagonistas D2. Ello permitiría tener una mayor información sobre el estado funcional de los receptores D2 en las células lactotropas de la hipófisis de estos pacientes, evaluando por un lado su capacidad inhibitoria sobre la PRL, y, por otro lado, bloqueando la acción de la dopamina a través de estos receptores.

Está bien establecido que aproximadamente un tercio de los sujetos con estados mentales de alto riesgo (EMARs) evolucionarán hacia una psicosis en el periodo entre los dos y tres años siguientes. La realización de estudios en estas poblaciones con el test de APO evaluando las diferentes respuestas hormonales (PRL, GH, ACTH y cortisol), podría ser útil y clarificadora al valorar la función dopaminérgica en fases muy tempranas del trastorno psicótico, con la consiguiente posibilidad de aportar marcadores de predicción en la transición a psicosis.

El test de APO podría realizar también aportaciones novedosas es en el campo de los trastornos afectivos. Es el caso de la investigación llevada a cabo por miembros de nuestro

equipo en relación a la psicopatología de la depresión y a los aspectos diferenciadores entre la depresión unipolar y bipolar: obtuvimos una menor supresión de prolactina en respuesta al test con APO en pacientes depresivos bipolares tipo 2 en comparación con pacientes deprimidos unipolares (Monreal, Duval, Mokrani, Pinault y Macher, 2005). Posteriormente, hemos confirmado estos resultados en una población más amplia, que además incluía a pacientes con trastorno bipolar tipo 1 (resultados presentados a publicación). Podrían ser útiles futuros estudios centrados en búsqueda de biomarcadores diagnósticos y de pronóstico en depresión unipolar y bipolar, especialmente en relación el riesgo de suicidio, utilizando el test de APO asociado a otras técnicas de investigación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ansseau, M., von Frenckell, R., Cerfontaine, J.L., Papart, P., Franck, G., Tim-sit-Berthier, M., Geenen, V., Legros, J.J. (1988). Blunted response of growth hormone to clonidine and apomorphine in endogenous depression. *Br. J. Psychiatry* 153, 65-71.
2. Duval, F. (2016). *Endocrinologie et Psychiatrie*. EMC Psychiatrie13 (4), 1-27 [article 37-640-A-10].
3. Labad J. (2018). The role of cortisol and prolactin in the pathogenesis and clinical expression of psychotic disorders. *Psychoneuroendocrinology* 22; 102:24-36.
4. Lal, S., de la Vega, C.E., Sourkes, T.L., Friesen, H.G. (1972). Effect of apomorphine on human growth hormone secretion. *Lancet* 300 (7778), 661.
5. Lal, S. (1988). Apomorphine in the evaluation of dopaminergic function in man. *Prog Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 12,117-164.
6. McPherson, H., Walsh, A., Silverstone, T. (2003). Growth hormone and prolactin response to apomorphine in bipolar and unipolar depression. *J.Aff. Disorders* 76,121-125.
7. Meltzer, H.Y., Kolakowska, T., Fang, V.S., Foog, L., Robertson, A., Lewine, R., Strahilevitz, M., 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. *Arch.Gen.Psychiatry* 41, 512-519.
8. Millan, M.J., Maiofiss, L., Cussac, D., Audinot, V., Boutin, J.A., Newman-Tancredi, A. (2002). Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. I. A multivariate analysis of the binding profiles of 14 drugs at 21 native and cloned human receptor subtypes. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 303 (2), 791-804.
9. Mokrani, M.C., Duval, F., Crocq, M.A., Bailey, P.E., Macher, J.P. (1995). Multi-hormonal responses to apomorphine in mental illness. *Psychoneuroendocrinology* 20 (4), 365-75.
10. Monreal, J., Duval, F., Mokrani, M.C., Pinault, G., Macher, J.P. (2005). Exploration de la fonction dopaminérgique dans les dépressions bipolaires et unipolaires. *Ann. Med. Psychol.* 163, 399-404.
11. Pichot, W., Reggers, J., Pinto, E., Hansenne, M., Fuchs, S., Pirard, S., Ansseau, M. (2001). Reduced dopaminergic activity in depressed suicides. *Psychoneuroendocrinology*; 26(3):331-5.
12. Wiesbeck, G.A., Mauerer, C., Thome, J., Jakob, F., Boening, J., 1995. Neuroendocrine support for a relationship between "novelty seeking" and dopaminergic function in alcohol-dependent men. *Psychoneuroendocrinology*; 20 (7): 755-61.