Neurolépticos y secreción de prolactina

José Luis González de Rivera, Samarthji Lal, Prakash Ettigi, Slavoj Hontela, Herbert F. Mullen and Henry G. Friesen.

Psiquis, 1989; 6: 189-195

Resumen

Un sólo nivel de prolactina en suero se tomó en ayunas de cada uno de los 60 controles y de los 83 pacientes psiquiátricos de ambos sexos, quienes habían estado bajo terapia neuroléptica de 2-4 semanas (tratamiento intensivo) y de 5 años por lo menos (tratamiento crónico) y que se agruparon según la edad de 17-45 años por un lado y de 48-85 por otro. Todos los pacientes tenían una media de prolactina más elevada que los controles. El sexo, la edad en las mujeres y la exposición a tratamiento intensivo o crónico fueron variables significativas en determinar la magnitud de elevación de la prolactina inducida neuroléptica-mente. En algunos grupos, la dosis, la duración de la terapia crónica y la administración concomitante de drogas anticolinérgicas fueron causas que influyeron también en el nivel de prolactina. Mientras que en todas las mujeres tratadas intensivamente los niveles de prolactina superaron a los de los controles, 1 de 12(8,3%) de las mujeres entre los 17-45 años y 6 de 14(42,9%) de las mujeres entre los 48-85 años tratadas crónicamente tuvieron valores normales. Se encontraron también valores normales de prolactina en 5 de 16 (31,2%) de los intensivamente tratados y en 9 de 24 (37,5 %) de los hombres crónicamen-te tratados comprendidos entre los 17-85 años.

Introducción

El nivel de la prolactina en suero aumenta como consecuencia de la administración de drogas neurolépticas en individuos sanos (Kleinberg et al., 1971; Friesen et al., 1972) o en pacientes psiquiátricos (Kleinberg & Frantz, 1971; Turkington, 1972; Bryant & Greenwood, 1972; Meltzer et al., 1975). En la mayoría de estos trabajos la droga se había administrado en una dosis única, o dentro de períodos inferiores a 8 semanas. Los efectos de los neurolépticos en niveles de prolactina en suero en períodos más largos, no han sido todavía estudiados tan intensamente (Kleinberg & Frantz, 1971; Beumont et al., 1974a, b; Wilson et al., 1975). Esto encierra interés en vista de que la prolactina pudiera jugar un posible papel en el cáncer de mama humano (Salih et al., 1972; Flax et al., 1973; Smithline et al., 1975) y por la recomendación de algunos autores de obrar con precaución en el uso de las drogas que aumenten la prolactina en los enfermos con enfermedades mamarias (Palmer & Maurer, 1972).

El presente estudio se emprendió con objeto de investigar el efecto de los neurolépticos en niveles de prolactina en suero en hombres y mujeres de distin-

Departamentos de Psiquiatría, Clínica Puerta de Hierro (Madrid), Montreal General Hospital, Queen Mary Veterans' Hospital y Departamento de Fisiología de la Univer-sidad de Manitoba.

tas edades que habían sido terapéuticamente expuestos crónica e intensivamente a estas drogas.

Métodos

Se midieron distintos niveles de prolactina en suero de hombres y mujeres de 2 grupos de edades, de los 17-45 años (pacientes jóvenes) y 48-85 años (pacientes de más edad), quienes estaban bajo terapia neuroléptica intensa o crónica (fenotiacinas, tioxantenos o butirofenones). Estos agentes neurolépticos incluyeron clorpromacina, levomepromacina, trifluoperacina, perfenacina, flufenacina, proclorperacina, tioridacina y haloperidol.. Además se midió la prolactina en voluntarios sanos (controles) que no estaban bajo medicación alguna. Los pacientes recibiendo terapia neuroléptica aguda consistieron en individuos admitidos consecutivamente en un ala psiquiátrica de un hospital general y quienes habían estado bajo medicación neuroléptica durante 2-4 semanas cuando las muestras de sangre se extrajeron. Uno de los requisitos de selección fue el que ninguno de estos pacientes hubiese recibido tranquilizantes, antidepresivos fuertes u otras drogas que se supiera elevaran el nivel de la prolactina en suero (Turkington, 1972) al menos durante un año previamente a la admisión. A la mayoría de los sujetos se les trató con neurolépticos por vez primera.

Los pacientes bajo terapia neuroléptica crónica residían en un gran hospital psiquiátrico habiendo estado bajo tratamiento continuo con potentes tranquilizantes por lo menos durante 5 años, y habiendo estado hospitalizados durante todos estos años.

Todos los pacientes se encontraron físicamente bien, sin evidencia clínica de endinocrinopatía o enfermedad orgánica cerebral. Los pacientes con previas lobotomías fueron excluidos del estudio. Ninguno de ellos estaba bajo terapia hormonal. 76 de los 83 pacientes padecían de esquizofrenia. 34 de ellos estaban recibiendo drogas anticolinérgicas antiparkinsonianas (trihexifenidil HCI, benztropina mesilate o prociclidina HCI). 18 de todos los pacientes estaban bajo tranquilizantes menores (diazepam) y/o agentes hipnóticos (fluracepam, dicloralfenazone o hidrato de cloral) además de la medicamentación neuroléptica. Los individuos con estas drogas adicionales estaban distribuidos con cierta igualdad entre los grupos bajo estudio. Muchos de los pacientes se encontraban bajo más de un agente neuroléptico. En los pacientes intensivamente tratados tanto las dosis como los agentes neurolépticos fue-ron cambiados durante el período de 2-4 semanas, aunque las dosis se mantuvieron constantes durante 48 horas previas ente a la extracción de sangre para la estimación de la prolactina. En el caso de los pacientes tratados crónicamente, la medicación no se había cambiado durante al menos 3 meses y en la mayoría de los casos hasta 6 meses. Las dosis variaron ampliamente entre sujeto y sujeto.

Con objeto de comparar las dosis de neurolépticos, aquellas dosis ingeridas durante las 48 horas y los 3 meses previos, en los crónicos, fueron convertidas en milimoles de clorpromacina. Esta conversión se basó, si se conocía, en la equivalencia de potencia antipsicótica (Hollister, 1970). Las edades, las dosis y la duración de la terapia neuroléptica se dan en el cuadro 1. Todas las mujeres bajo terapia neuroléptica tenían más de 50 años, excepto una de las tratadas intensivamente que tenía 48. El paciente más joven tratado crónicamente tenía 23 años.

Los controles pertenecían en su mayoría al personal médico o paramédico en 2 hospitales, o simplemente individuos que vivían en un hogar de ancianos de las cercanías. Estos controles se encontraban físicamente bien y no se tenían antecedentes de enfermedades psiquiátricas. Ninguno de ellos se encontraba bajo medicamentación, o había recibido drogas que aumentasen el nivel de prolactina durante el año anterior.

Muestras de sangre fueron extraídas por la mañana aproximadamente 10 horas después de la última dosis de neuroléptico, siendo centrifugada inmediatamente, el suero se conservó a -20° C hasta la determinación de prolactina. Esta a su vez se analizó con la técnica de radioinmunoensayo homólogo (Hwang et al., 1971). En la mayoría de los casos, las muestras de los enfermos y de los controles se midieron simultáneamente.

Los datos fueron analizados por las técnicas estadísticas standard (Ferguson, 1966), es decir el test t de las 2 colas y el coeficiente de correlación del producto del momento de Pearson.

Resultados

Todos los valores de la prolactina en suero de los 2 sexos y grupos de los controles dieron inferior a 20 pg/1 (Cuadro 2). No hubo diferencia entre los hombres y las mujeres de los mismos grupos de edades en los controles, sin embargo los valores de los hombres y de las mujeres comprendidos entre los 17-45 años fueron significativamente más elevados que aquellos de los hombres entre los 48-85 años ($P<0,05$).

En los sujetos recibiendo terapia neuroléptica crónica o intensa los valores medios fueron significativamente más elevados que aquellos de los controles ($P<0,001$). Las mujeres de ambos grupos de edad tratadas intensamente presentaron valores por encima de sus respectivos controles. Por el contrario, en las mujeres recibiendo terapia neuroléptica crónica, 1 de 12 de las jóvenes (8,3%) y 6 de 14 de las de más edad (42,9%) tuvieron valores paralelos a los de sus respectivos controles.

2 de los 14 hombres (14,3%) de edades entre los 17-45 años y uno de los 2 hombres de 48-86 años recibiendo terapia neuroléptica aguda presentaron valores similares a los de sus correspondientes controles. Entre los hombres tratados crónicamente, 4 de 12 (33,3%) de 17-45 años y 5 de 12 (41,7 %) de 48-85 años dieron valores parecidos a los de sus controles.

El sexo, la edad (17-45 o 48-85 años) y también el tratamiento intenso (2-4 semanas) o el crónico (más de 5 años) fueron variables significativas influenciando la magnitud de prolactina en suero inducida neurolépticamente. El valor medio de la prolactina en el suero fue más elevado en las jóvenes tratadas intensivamente (aproximadamente 90 *µ*g/1) (Cuadro 2). Niveles de aproximadamente 40 *µg/1* fueron encontrados entre las mujeres de más edad tratadas intensivamente, las mujeres jóvenes tratadas crónicamente y los hombres entre los 17-45 años tratados intensivamente. Los hombres tratados crónicamente comprendidos entre los 17-45 años y aquellos entre los 48-85 años tanto como las mujeres de

mayor edad tratadas crónicamente presentaron niveles medios de prolactina de aproximadamente 20 μg/1, siendo estos valores aproximadamente 3 veces los valores medios de los controles. En los hombres comprendidos entre los 48-85 años no se dieron cifras importantes para sacar conclusiones.

Las jóvenes tratadas intensivamente dieron concentraciones de prolactina en suero significativamente más elevadas que las de los hombres tratados intensamente (P<0,001) y que las de las mujeres y los hombres tratados crónicamente de todas las edades (P<0,001) (Cuadro 2).

Solamente hubo tres pacientes en el grupo de mujeres de mayor edad tratadas intensamente; la media de la prolactina en suero fue inferior que la de las jóvenes tratadas intensivamente pero la diferencia careció de importancia estadísticamente hablando. Los valores de las mujeres de mayor edad tratadas intensivamente fueron significativamente más elevados que aquellos de las mujeres de mayor edad tratadas crónicamente (P<0,01) y que los hombres tratados crónicamente de ambos grupos de edades (P<0,05 a <0,001) pero no más elevados que aquellos de las mujeres jóvenes tratadas crónicamente o aquellos de los hombres tratados intensivamente comprendidos entre los 17-45 años.

Las mujeres jóvenes tratadas crónicamente presentaron valores significativamente más altos que las mujeres de mayor edad tratadas crónicamente (P<0,05) y que los hombres de los dos grupos de edad tratados crónicamente (de P<0,05 a <0,01).

No hubo diferencias significativas entre las mujeres de mayor edad tratadas crónicamente y los hombres de los dos grupos de edades.

Los hombres comprendidos entre los 17 y 45 años tratados intensamente presentaron niveles de prolactina en suero más elevados que los hombres tratados crónicamente (P<0,01) y que las mujeres (P<0,05) comprendidas entre los 48-85 años, pero no hubo diferencias significativas con los hombres y mujeres de 17-45 años tratados crónicamente.

No hubo diferencias significativas entre los hombres comprendidos entre los 17-45 años y los 48-85 años tratados crónicamente.

Las diferencias estadísticas observadas, no pudieron ser atribuidas, en muchos casos, a las diferencias diarias de dosificación médica neuroléptica. Así entre los 4 grupos de pacientes comprendidos entre las edades de 17 y 45 años no hubo diferencia estadística en la dosis de neuroléptico administrada, a excepción de los hombres tratados crónicamente que habían recibido dosis neurolépticas significativamente más elevadas que las mujeres tratadas crónicamente (P<0,05) (Cuadro 1). A pesar de ser la dosis

CUADRO 1

Dosis y duración de terapia neuroléptica[1]

Grupo (Edad, años)	Terapia neuroléptica intensa		Terapia neuroléptica crónica	
	Mujeres (n)	Hombres (n)	Mujeres (n)	Hombres (n)
17-45 Edad (años)	30,7±2,4 (14)	30,1±2,2 (14)	35,0±1,1(12)	35,3±2,1 (12)
Duración	2,9±0,2 semanas	2,7±0,2 semanas	9,3±1,2 años	9,9±1,2 años
Dosis diaria de neurolépticos (equivalentes a clorpromacina, mmoles)[2]	4,15±1,06[3]	3,09±0,40[4]	2,64±0,52[5]	4,46±0,69[6] (11)
48-85 Edad (años)	50,3±1,2 (3)	51,5 (2)	63,1±2,5 (14)	64,4±2,8 (12)
Duración	3,0±0,6 semanas	3 semanas	15,5±1,47 años	12,2±1,6 años
Dosis diaria de neurolépticos (equivalentes a clorpromacina, mmoles)	1,88±0,62	2,50±5,01	0,93±0,22	1,40±0,40

1. *Datos expresados como error standard medio ± de la media; n = número de sujetos.*
2. *Conversión de dosis de neurolépticos a milimoles de clorpromacina basada en la equivalencia de dosis dada por Hollister (1970). 1 mmol de clorpromacina = 320 mg.*
3. *Significativamente más elevado que los hombres (P<0,05) y las mujeres (P 0,01) tratados crónicamente de 48-85 años.*
4. *Significativamente más elevado que los hombres (P<0,01) y las mujeres (P<0,001) tratados crónicamente de 48-85 años.*
5. *Significativamente más elevado que las mujeres tratadas crónicamente de 48-85 años (P<0.01).*
6. *Significativamente más elevado que las mujeres tratadas crónicamente de 17 a 45 años (P<0,05) y que los hombres (P<0,001) y las mujeres (P<0,001) tratados crónicamente de 48 a 85 años.*
7. *Significativamente más elevados quedas mujeres tratadas crónicamente de 17 a 45 años (P<0.01) y que los hombres de 17 a 45 años tratados crónicamente (P< 0,01).*

CUADRO 2

Efectos del tratamiento neuroléptico intenso y crónico en niveles de prolactina en suero

Edad (años)	Controles		Terapia neuroléptica intensa		Terapia neuroléptica crónica	
	Mujeres[2]	Hombres[2]	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres
17-45	8,4±1,1[3]	8,2±1,1[3]	89,4±10,2[4]	35,0±4,2[5]	41,6±6,9[6]	24,7±3,6
	(4—17)	(4—15)	(28—140)	(14—60)	(7—85)	(8—48)
	n = 16	*n* = 12	*n* = 14	*n* = 14	*n* =12	*n* = 12
48-85	6,9±0,9	5,6±0,4	46,7±5,8'	4, 16	22,6±3,0	16,9±2,5
	(4—15)	(4—10)	(39—58)		(10—40)	(7—31)
	n = 14	*n* = 18	*n* = 3	*n* = 2	*n* = 14	*n* = 12

1. *Valores expresados como .tg/1, error standard medio ± de la media; edades en paréntesis; n = número de sujetos. Controles = sujetos no sometidos a medicamentación; terapia neuroléptica intensa = sujetos sometidos a continua terapia neuroléptica durante 2-4 semanas; terapia neuroléptica crónica = sujetos que han estado a continua terapia neuroléptica durante al menos 5 años.*
2. *Significativamente menor que los correspondientes sujetos tratados intensa y crónicamente (P<0,001).*
3. *Significativamente más elevado que los controles varones entre los 48-85 años (P<0,05).*
4. *Significativamente más elevado que los hombres tratados intensamente de 17-45 años (P<0,001), y mujeres y hombres de ambos grupos de edades tratados crónicamente (P<0,001).*
5. *Significativamente más elevado que las mujeres (P<0,05) y los hombres (P<0,01) tratados crónicamente entre los 48-85 años.*
6. *Significativamente más elevado que los hombres de 17-45 (P<0,05) y de 48-85 (P<0,01) tratados crónicamente, así como las mujeres de 48-85 años (P<0,05) tratadas crónicamente.*
7. *Significativamente más elevado que los hombres de 17-45 años (P<0,05) y los de 48-85 años (P<0,001) tratados crónicamente y que las mujeres de 48-85 años (P<0,01) tratadas crónicamente.*

neuroléptica inferior, estas mujeres tratadas crónicamente presentaron concentraciones de prolactinas más elevadas que las concentraciones de los hombres tratados crónicamente.

Las dosis neurolépticas recibidas por los pacientes comprendidos en los 4 grupos de 17-45 años fueron todas significativamente más altas que las de los hombres y mujeres tratados crónicamente comprendidos entre los 48-85 años (Cuadro 1). Ningún grupo de mujeres presentó una correlación significativa entre la concentración de prolactina en suero y la dosis de neurolépticos (Cuadro 3). Sin embargo, entre los hombres tratados crónicamente hubo una correlación positiva significativa entre los niveles de prolactina y las dosis de neurolépticos en los pacientes comprendidos entre los 17-45 años (P 0,05) y los comprendidos entre los 17-85 años (P 0,01) (Cuadro 3).

No hubo correlación entre la concentración de la prolactina en suero y la edad en ningún grupo determinado de pacientes (Cuadro 3). Sin embargo, en los pacientes mixtos comprendidos entre los 17 y 45 años hubo una correlación negativa significativa entre los niveles de prolactina y la edad de las mujeres tratadas crónicamente (P 0,01) y la de los hombres tratados intensamente (P 0,01).

Entre los pacientes tratados al menos durante 5 años hubo una correlación negativa significativa entre la concentración de prolactina y la duración del tratamiento en las mujeres de 17-85 años (Cuadro 3).

Entre los pacientes tratados intensamente la simultánea administración de agentes anticolinérgicas utilizados como drogas antiparkinsonianas no afectó a los niveles de prolactina en suero tomados en ayunas (Cuadro 4). Sin embargo, en las mujeres comprendidas entre los 17-45 años y los hombres entre los 48-85 años que estaban bajo terapia tanto antiparkinsoniana como neuroléptica crónica se encontraron unos niveles de prolactina más elevados que en aquellos pacientes de edad similar solamente bajo tratamiento neuroléptico (P 0,05).

Comentario

Existe evidencia que la secreción de prolactina está determinada por los mecanismos dopamiriérgicos en el hombre (Martin et al., 1974). Se cree que los neurolépticos aumentan la secreción de prolactina al bloquear los receptores de dopamina en el hipotálamo (Daughaday & Jacobs, 1972) o posiblemente en la pituitaria (Shaar & Clemens, 1974). La mayor parte de los estudios hechos sobre el aumento de la prolactina en suero inducida por neurolépticos fueron llevados a cabo durante períodos de administración de la droga muy cortos (Kleinberg et al., 1971; Friesen et al., 1972; Bryant & Greenwod, 1972; Meltzer et al., 1975), períodos de 2 a 12 semanas (Turkington, 1972; Kleinberg & Frantz, 1971) o, en casos excepcionales, de 18 meses (Kleinberg & Frantz, 1971). Recientemente, Beumont et al. (1974a, b) han podido suministrar más datos de la prolactina en suero siguiendo períodos más extensos con fenotiacina. Estos autores encontraron que 14 de las 16

CUADRO 3

La correlación entre niveles de prolactina en suero tomados en ayunas y la edad, dosis y duración de terapia neuroléptica[1]

Grupo[2] (edades en años)	Prolactina y edad			Prolactina y dosis de neuroléptico			Prolactina y duración de terapia neuroléptica		
	r	df	p	r	df	p	r	df	p
Mujeres tratadas intensamente									
17-45	+0,11	12	N S	+0,16	12	NS	—	—	
17-85	—0,23	15	NS	+0,23	15	NS	—	—	—
Mujeres tratadas crónicamente									
17-45	—0,08	10	NS	+0,04	10	NS	—0,44	10	NS
48-85	—0,12	12	NS	+0,25	12	NS	—0,01	12	NS
17-85	—0,56	24	<0,01	+0,32	24	NS	—0,43	24	<0,05
Hombres tratados intensamente									
17-45	—0,41	12	NS	+0,34	12	NS	—	—	—
17-85	—0,62	14	<0,01	+0,23	14	NS	—	—	—
Hombres tratados crónicamente									
17-45	—0,19	10	NS	+0,68	9	<0,05	—0,52	10	NS
48-85	+0,05	10	NS	+0,43	10	NS	+0,05	10	NS
17-85	—0,34	22	NS	+0,68	21	<0,01	—0,28	22	NS

1. *r = coeficiente de correlación; df = grados de libértad; P = probabilidad basada en la importancia del coeficiente de correlación; NS = no significativo.*
2. *Los pacientes tratados intensamente estuvieron bajo continua medicación neuroléptica durante 2-4 semanas; los pacientes tratados crónicamente estuvieron bajo continua medicación neuroléptica por lo menos durante 5 años.*

mujeres premenopausales (de edades entre los 18-48 años) tratadas de 3 semanas a 14 años, y tres de las cuatro mujeres postmenopausales (de edades entre los 49-57 años) tratadas durante 10 años, presentaron niveles de prolactina en suero más elevados que en los cinco hombres tratados durante 10 años en donde no se encontró aumento. En el estudio llevado a cabo por Wilson et al. (1975) sobre mujeres pacientes psiquiátricas con una edad media superior a los 70 años y tratadas con neurolépticos hasta un máximo de 8 años, se encontró que la media de prolactina fue elevada y que varias de las pacientes tuvieron valores similares a los controles.

En el presente estudio, todos los pacientes tratados con neurolépticos tuvieron una media de concentración de prolactina más elevada que la de los controles.

A diferencia de los hallazgos de Beumont et al. (1974b), más del 50% de los hombres tratados crónicamente presentaron elevados niveles de prolactina. Sin embargo, se encontraron niveles normales de prolactina en hs mujeres tratadas crónicamente comprendidas entre los 48-85 años (6 de 14) y en los hombres tratados crónicamente de la misma edad (5 de 12).

Se encontró que el sexo y la edad de las mujeres fueron factores importantes determinativos de la elevación de los niveles de prolactina en suero basal inducidos por neurolépticos. Las mujeres comprendidas entre los 17-45 años tratadas intensivamente (de 2 a 4 semanas) y las tratadas crónicamente (>5 años) presentaron niveles de prolactina significativamente más altos que los que presentaron los hombres de la misma edad y bajo la misma duración de terapia neuroléptica. Las diferencias de sexo no influyeron en la cantidad de dosis administrada mientras que la concentración media de prolactina fue significativamente más alta en las mujeres tratadas crónicamente comprendidas entre los 17 y 45 años, que en los hombres tratados crónicamente aunque estos se encontraban bajo dosis de neurolépticos significativamente más elevadas.

La diferencia de sexo dejó de ser evidente cuando las mujeres entre los 48-85 años tratadas crónicamente, fueron comparadas con los hombres tratados crónicamente cuya duración y dosis de terapia neuroléptica eran similares.

Las mujeres tratadas crónicamente de edad 17-45 años, presentaron niveles de prolactina significativamente más altos que aquellas comprendidas entre los 48-85 años también tratadas crónicamente. Esta diferencia entre las dos edades puede que se debiera a los efectos del estado pre y post-menopausal. Aunque las mujeres de más edad estaban bajo dosis de neurolépticos significativamente inferiores a las de menos edad, no es esto fundamento suficiente para explicar esa diferencia pues no hubo correlación significativa entre la dosis de neuroléptico y los

niveles de prolactina en suero en este grupo de mujeres. La duración de la terapia neuroléptica se aplicó durante más tiempo a las mujeres de más edad que a las de menos edad, y éste es el factor que puede que haya contribuido a formar esa diferencia entre los dos grupos pues una correlación negativa significativa se encontró entre la duración de la terapia neuroléptica recibida por el grupo compuesto de las mujeres de los 17 a 85 años tratadas crónicamente y el nivel de la prolactina en suero.

Las diferencias de los niveles de la prolactina en suero entre los sujetos de ambos sexos comprendidos entre los 17 y los 45 años y la ausencia de esta diferencia entre los grupos de ambos sexos de más edad, parece sugerir que los estrógenos aumentan los efectos neurolépticos en la secreción de la prolactina. Tal explicación está de acuerdo con los hallazgos de Buckman & Peake (1973) quienes encontraron que en sujetos normales la elevación de la prolactina inducida por perfenacina era mayor en las mujeres que en los hombres y que la administración de estrógenos exógenos aumenta su respuesta en ambos sexos.

Una intensa administración de neurolépticos (de 2 a 4 semanas) resultó en un aumento considerable de prolactina, más elevada que en aquellos casos tratados crónicamente (5 años o más) con las mismas dosis diarias en mujeres tanto jóvenes como mayores. Mientras que todas las mujeres tratadas intensamente presentaron niveles de prolactina en suero elevados, se dio el caso que 7 de las 26 mujeres tratadas crónicamente (6 de ellas entre los 17 y 45 años) presentaron niveles normales. Las mujeres tratadas crónicamente entre los 17 y 85 años mostraron una significativa correlación negativa entre el nivel de prolactina y la duración del tratamiento. Estos datos parecen sugerir que un cierto grado de adaptación al bloqueo neuroléptico ocurre en los receptores hipotalámicos dopaminicos cuando se administra la droga crónicamente, al menos en las mujeres. Con respecto a esto, adaptación a la acción neuroléptica ha sido demostrado en la rata en relación al bloqueo de los receptores dopaminérgicos estríales (Asper et al., 1973).

La ausencia de efectos debidos a cronicidad en el tratamiento neuroléptico en hombres comprendidos entre los 17 y 45 años sugiere que la adaptación solamente ocurre como consecuencia de los mecanismos productores de estrógeno. Los bajos niveles de prolactina en los hombres de 48-85 años tratados crónicamente, comparados con los de los hombres entre los 17-45 años tratados intensivamente parece estar relacionado con las diferencias de dosis de neurolépticos.

Es posible que ciertos niveles normales de prolactina en algunos sujetos se debieran a la falta de cooperación al no ingerir la droga o a una absorción inadecuada del neuroléptico en el estómago.

Niveles normales tomados en ayunas pueden ocurrir también si se dieran fuertes descargos de prolactina de corta duración inmediatamente después de tomar la dosis de neuroléptico. La esquizofrenia aguda no está asociada con la alteración de los niveles de prolactina en suero (Meltzer et al., 1975), aunque se desconoce si la cronicidad de la psicosis afecta la susceptibilidad neurohormonal.

Entre los hombres tratados intensivamente comprendidos entre los 17 y 85 años y las mujeres de la misma edad tratadas crónicamente, existió una significativa correlación negativa entre la edad y el nivel de prolactina en suero. En las mujeres la disminución de prolactina con la edad pudiera deberse a los efectos menopausales.

Existe evidencia recogida de la investigación con animales de que los mecanismos colinérgicos disminuyen la secreción de prolactina (Meites, 1974). En el presente estudio las drogas anticolinérgicas aumentaron la prolactina en algunos grupos, aunque no fue así en otros.

De este estudio se desprende que el tratamiento clínico estaba sometido a muchas influencias que afectaron al resultado de los neurolépticos en los niveles de prolactina en suero. También está claro que en la mayoría de los casos persistieron elevados niveles de prolactina a pesar de la cronicidad del tratamiento neuroléptico, así pues si los niveles elevados

CUADRO 4

Los efectos de la medicación antiparkinsoniana en el aumento de prolactina en suero inducido por neuroléptico

Tratamiento y grupo de edad (años)	Mujeres		Hombres	
	+ Drogas antiparkinsonianas[2]	—	+ Drogas antiparkinsonianas	—
Terapia neuroléptica intensa 17-45	72,2 ± 17(5) P = NS[3]	99,0 ± 12,2(9)	38,6± 5,4(9) P = NS	31,0± 6,9(5)
Terapia neuroléptica crónica 17-45	55,2 ± 9,5(6) P<0,05	27,0 ± 6,5(6)	26,3± 5,7(6) P = NS	23,0± 4,8(6)
48-85	15,0 ± 2,8(4) P = NS	25,7 ± 3,7(10)	24,8 ± 2,9(4) P<0,05	13,0 ± 2,4(8)

1. *Valores expresados como µg/1. error ± standard media de la media; número de sujetos en paréntesis.*
2. *+ = bajo medicación antiparkinsoniana; — = sin medicación antiparkinsoniana.*
3. *P = probabilidad basada en el test 't" de Student; NS = no significativo.*

de prolactina en suero juegan un papel en el cáncer de pecho, los individuos expuestos durante un largo tiempo al tratamiento neuroléptico pudieran presentar un nivel más elevado de incidencia a este mal, a pesar de que evidencia de todo esto no se tiene (Ettigi et al., 1973).

BIBLIOGRAFIA

ASPER, H., BAGGIOLINI, M., BURKI, H. R., LAUENER, H., RUCH, W. & STILLS, G. (1973). Tolerance phenomena with neuroleptics, catalepsy apomorphine stereotypies and striatal dopamine metabolism in the rat after single and repeated administration of loxapine and haloperidol. *European Journal of Pharmacologi 22, p. 287.*

BEMONT, P.J.V., GELDER, M. G., FRIESEN, H. G., HARRIS, G. W., MACKINNON, P.C.B., MANDELBROTE, B. M. & WILES, D. H. (1974 a). The effects of phenothiazines on endocrine function: *1.* Patients with inappropriate lactation and amenorrhoea. *British Journal of Psychiatry 124, p. 413.*

BEUMONT, P.J.V., CORKER, C. S., FRIESEN, H. G., KOLAKOWSKA, T:., MANDELBROTE, B. M., MARSHALL, J., MURRAY, M.A.F. & WILES, D. H. (1974 b). The effects of phenothiazines on endocrine function: *2.* Effects in men and postmenopausal women. *British Journal of Psychiatry 124, p. 420.*

BRYANT, G. D. & GREENWOOD, F. C. (1972). The concentrations of human prolactin in plasma measured by radioimmunoassay: experimental and physiological modifications. *In: Lactogenic Hormones.* Eds. *G.E.W.* Wolstenholme and *J.* Knight. Churchill Livingstone, Edinburg. *pp. 197-206.*

BUCKMAN, M. T. & PEAKS, G. T. (1973). Estrogen potentiation of phenothiazine-induced prolactin secretion in man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 37, p. 977.*

DAUGHADAY, W. H. & JACOBS, L. S. (1972). Human prolactin*. Ergebnisse der Physiologie 67, p. 169.*

ETTIGI, P., LAL, S. & FRIESEN, H. G. (1973). Prolactin, phenothiazines, admission to mental hospital, and carcinoma of the breast. *Lancet 2, p. 266.*

FLAX, H., SALIH, H., NEWTON, K. A., & HOBBS, J. R. (1973). Are some women's breast cancers androgen dependent? *Lancet 1*, p. 1204.

FRIESEN, H., GUYDA, H., HWANG, P., TYSON, J. E. & BARBEAU, A. (1972). Functional evaluation of prolactin secretion: a guide to therapy. *Journal of Clinical Investigation 51,* p. 706.

HOLLISTER, L. E. (1970). Choice of antipsychotic drugs. *American Journal of Psychiatry 127,* p. 186.

JACOBS, L. S., SNYDER, P. J., UTIGER, R. D. & DAUGHADAY, W. H. (1973). Prolactin response to thyrotropin-releasing in normal subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 36,* p. 1069.

KLEINBERG, D. L. & FRANTZ, A. *G*. (1971). Human prolactin: Measurement in plasma by in vitro bioassay. *Journal of Clinical Investigation 50,* p. 1557.

KLEINBERG, D. L., NOEL, *G.* L. & FRANTZ, A. *G*. (1971). Chlorpromazine stimulation and L-dopa suppression of plasma prolactin in man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 33*, p. 873.

MACLEOD, R. M. & LEHMEYER, J. E. (1974). Studies on the mechanism of the dopamine-mediated inhibition of prolactin secretion. *Endocrinology 94*, p. 1077.

MARTIN, J. B.; LAL, S., TOLIS, G. and FRIESEN, H. G. (1974). Inhibition by apomorphine of prolactin secretion in patients with elevated serum prolactin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 39,* p. 180.

MEITES, J. (1974). Neuroendocrinology of lactation. Journal of Investigative Dermatology 63, p. 119.

MELTZER, H. Y., SACHAR, E. J. & .FRANTZ, A. G. (1975). Dopamine antagonism by thioridazine in schizophrenia. *Biological Psychiatry 10*, p. 53.

NOEL, G. L., SDH, H. K., STONE, J. G. & FRANTZ, A. G. (1972). Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 35*, p. 840.

PALMER, J. & MAURER, L. H. (1972). Prolactin and breast cancer. *Lancet 2*, p. 1036.

SALIH, H., FLAX, H., GRANDER, W., & HOBBS, J. R. (1972). Prolactin dependence in human breast cancers. *Lancet 2*, p. 1103.

SHAAR, C. J. & CLEMENS, J. A. (1974). The role of catecholamines in the release of anterior pituitary prolactin in vitro. *Endocrinology 95*, p: 1202.

SMITHLINE, F., SHERMAN, L. & KOLODNY, H. D. (1975). Prolactin and breast carcinoma. *New England Journal of Medicine 292*, p. 784.

TURKINGTON, R. W. (1972). Prolactin secretion in patients treated with various drugs. *Archives of Internal Medicine 130*, p. 349.