

# Trabajos de Investigación

## PROLACTINA EN SANGRE

Determinación, Valores Normales y Patológicos

Fausto Garmendia Lorena\*

Se da a conocer la experiencia obtenida en la determinación radioinmunológica de prolactina (PRL) en sangre, tanto en el aspecto metodológico como clínico.

Las cifras normales, preliminares, obtenidas en 4 mujeres y 4 varones normales variaron entre 3 y 26 ng/ml, promedio 17.4 ng/ml. En 12 pacientes con galactorrea y/o amenorrea se encontró concentraciones elevadas, que variaron entre 33 y 195 ng/ml. Una de 2 pacientes bajo tratamiento sedativo presentó hiperprolactinemia; así mismo, 2 de 4 acromegálicos, 1 paciente con tumor hipofisario "no funcionante" e impotencia y 1 paciente con hipotiroidismo primario. Por el contrario, 1 paciente con panhipopituitarismo debido a fractura traumática de la base del cráneo no tuvo concentraciones dosables de PRL. La prueba de l-dopa, realizada en 9 pacientes con galactorrea y/o amenorrea y en el paciente con tumor hipofisario, reveló dos tipos de respuestas: en 4 casos no se observó variación alguna y en los 6 restantes se consiguió supresión de la concentración de PRL que llegó hasta cifras normales. Se comenta el valor relativo de esta prueba para diferenciar alteraciones orgánicas de las funcionales; se propone en cambio un valor de tipo pronóstico.

Se hace una revisión amplia de las expresiones clínicas de hiperprolactinemia y se destaca la importancia de contar con esta metodología, por primera vez en nuestro medio, para el diagnóstico de las diversas entidades clínicas que cursan con una exagerada producción de prolactina.

### Introducción

En los últimos años se ha notado un creciente interés por estudiar a la prolactina (PRL), hormona hipofisaria anteriormente considerada como responsable únicamente de la lactancia en la especie humana y protectora del cuerpo lúteo, hormona luteotrópica, en otras especies animales. La inusitada corriente de investigación por esta hormona se debe a varios factores; en primer término a su aislamiento y purificación, que permitió diferenciarla claramente de la somatotropina (STH), con la cual comparte algunas particularidades químicas y biológicas; en segundo lugar, a la posibilidad de cuantificarla en sangre como consecuencia de la elaboración de técnicas radioinmunológicas sensibles y específicas; en tercer término, al descubrimiento que esta hormona desempeña otras funciones, a más de la lactancia, en la fisiología de la reproducción, no sólo de la mujer sino también del hombre; y finalmente, a la explicación de la fisiopatología de

diversas enfermedades endocrinas por un exceso de producción de PRL, tal como la galactorrea, amenorrea, infertilidad, impotencia sexual, retardo de maduración sexual, etc.

Como es natural, no nos hemos podido sustraer a este avance de la ciencia y, en nuestro medio, hemos iniciado investigaciones relativas a la PRL cuyos resultados preliminares se describe en este trabajo.

### Material y Métodos

Se ha estudiado 8 personas normales, 12 pacientes con galactorrea y/o amenorrea, 5 acromegálicos, 2 pacientes con impotencia, 2 pacientes psicópatas en tratamiento con sedantes, una con hipotiroidismo primario y una con panhipopituitarismo por sección traumática del tallo hipofisario.

Los normales fueron estudiantes de medicina, 4 mujeres con ciclos regulares y sin galactorrea. Los 4 varones, con desarrollo y características sexuales normales. Tabla I.

\* Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; Servicio de Endocrinología, Hospital Dos de Mayo.

T A B L A I  
PROLACTINA EN SUJETOS NÓRMALES

Nombre	Sexo	Edad años	Día del Ciclo	Talla m	Peso Kg	PRL ng/ml
L.K.	F	22	26	1.64	56.5	20.0
R.S.	F	23	5	1.53	52.3	18.5
O.P.	F	23	18	1.63	58.8	25.0
M.P.	F	24	18	1.54	56.0	25.0 $\bar{x}^1 = 22.1$
E.P.	M	25	—	1.77	61.7	3.0
M.S.	M	28	—	1.74	67.2	6.0
P.Z.	M	26	—	1.73	62.0	26.0
V.V.	M	25	—	1.68	57.5	16.0 $\bar{x}^2 = 15.2$
<hr/>						
X		24.5		1.66	59.0	17.4
D.S.		1.9		0.08	4.5	8.7
E.S.M.		0.68		0.03	1.61	3.1

Las características de los pacientes con diversa patología están descritas en la Tabla II.

T A B L A II  
PROLACTINA BASAL EN DIFERENTES  
CONDICIONES PATOLÓGICAS

Nombre	Edad	Sexo	Diagnóstico	Tiempo de Enfermedad ( años )	PRL ng/ml
G.G.	20	F	G-A	5	170
S.S.	39	F	G-A, PHTE	8	155
N.P.	29	F	G-A	3 a 6 m	105
C.R.	14	F	G-A	3	47
P.G.	26	F	G-A	1	110
M.F.	20	F	G-A, PHTE	5	77
Y.F.	37	F	G-A	6 m	160
E.F.	33	F	G-A	6	92
R.S.	40	F	G-A	16	195

Y.D.	25	F	G	7	64
C.T	33	F	Amenorrea Sec. Insf. ovárica pre- matura	20	37
P.E.	28	F	idem	14	33
C.E.	34	F	Hipocondría sedantes, G-A	4	38
L.A.	24	F	Esquizofrenia sedantes, G-A	2	2.5
M.N.	41	M	Impotencia Tumor hipofisario	1	40
A.M.	26	M	Impotencia	8	11.5
W.M	33	M	Acromegalia	10	26
C.Z.	38	M	Acromegalia	12	19
E.C.	42	F	Acromegalia	15	30
S.A.	45	F	Actomegalia	10	40
A.C.	42	M	Acromegalia, PHTE	33	7.5
J.P.	47	M	Hipotiroidismo primario	3	35
L.F		M	Panhipopituitarismo sección traumática del tallo pituitario		N.D.

G = galactorrea; A = amenorrea; PHTE = post. hipofisectomía transesfenoidal

La prolactina fue medida en el suero por el método de doble anticuerpo de Sinha y col. (1). Se utilizó como standard y para la marcación con I-125 la preparación de hPRL, VSL N° 4 y suero anti-PRL (AFP, anti-PRL N° 1) diluido 1:20,000, facilitada por Hormone Distribution Officer, NIH NIAMDD, USPHS. La hormona fue marcada con I-125 (Union Carbide) por el método de la cloramina-T (2) y luego sometida a purificación por cromatografía en gel, primero en una columna de Sephadex G-50 y luego en otra con Sephadex G-100, de acuerdo a la técnica señalada anteriormente. Ver figura N° 1.

Figura N° 1.- En la parte superior, la cromatografía de la prolactina marcada con I-125 separa el pico orgánico (PRL-I-125) del pico de yodo radioactivo libre (I-125).

En la parte inferior, se muestra los resultados de la recromatografía de la PRL-I-125 para separar las diferentes poblaciones de moléculas.

A = agregados moleculares de PRL, B = PRL monómero; C = moléculas de PRL de menor peso molecular.

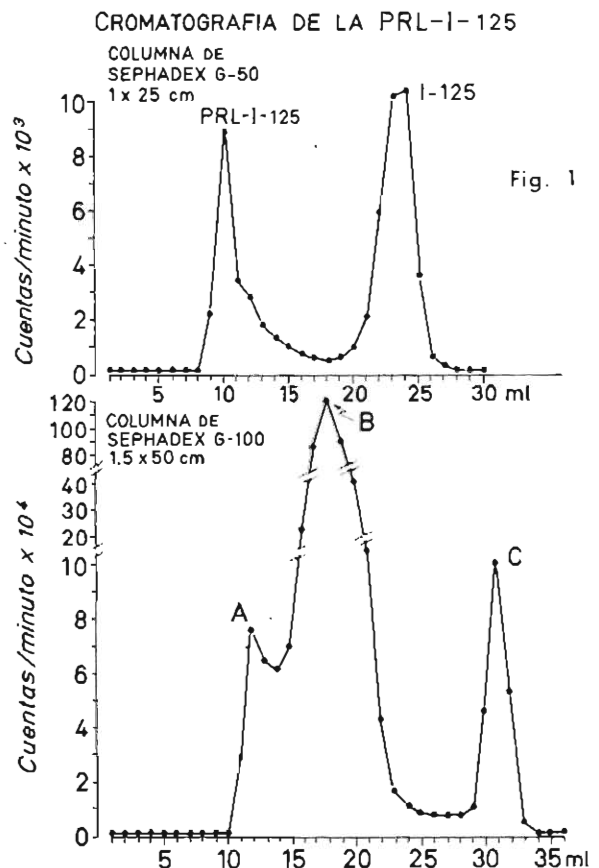


TABLA III

PROTOCOLO DEL ANALISIS  
RADIOINMUNOLOGICO DE PROLACTINA

Tubo Fosfato	Buffer	Standard o Muestra	Suero Anti-PRL 1:20,000
	ml	ml	ml
Control	0.7	-	-
Blanco	0.6	-	0.1
Standard	0.5	0.1	0.1
Muestra	0.5	0.1	0.1

Incubación a 4°C durante 3 días. Se añade PRL-I-125 a todos los tubos. Incubación a 4°C durante 24 hs. Se añade suero normal de conejo al 1o/o y anti-gamma globulina de conejo. Incubación a 4°C durante 24 hs. Centrifugación. Decantación. Lectura.

El protocolo de la técnica se encuentra resumido en la Tabla III. Se aprecia que los reactantes fueron sometidos a una triple incubación. La primera, en que se puso en contacto la hormona estable con el antisuero; la segunda, después de agregar la PRL marcada y, finalmente la tercera, al agregar el segundo antisuero, esto es, anti-gammaglobulina de conejo.

En 10 pacientes se ha efectuado la prueba de l-dopa, consistente en la administración oral de 500 mg, antes de la cual y durante cuatro horas después se obtuvo muestras de sangre para PRL.

### Resultados

#### 1. Marcación y calidad del análisis radioinmunológico

La marcación de la PRL fue 40o/o como promedio en 3 oportunidades. La calidad del producto radioactivo se testificó al incubarlo con diferentes diluciones de suero anti-PRL. Se consideró como apropiada la dilución 1: 20,000, con la que se consiguió una ligazón de 22o/o a 25o/o, descontando un 3o/o de ligazón inespecífica, por daño de incubación y atrapamiento de radioactividad en el precipitado. La afinidad fue magnífica, como se puede apreciar en la curva standard, que por un lado permite un buen desplazamiento con cantidades tan pequeñas como 0.6 ng y además, por el sentido vertical de la curva (Figura

Nº 2); con ello se tuvo la seguridad de contar con PRL-I-125 de buena calidad, factible de ser utilizada en el análisis radioinmunológico.

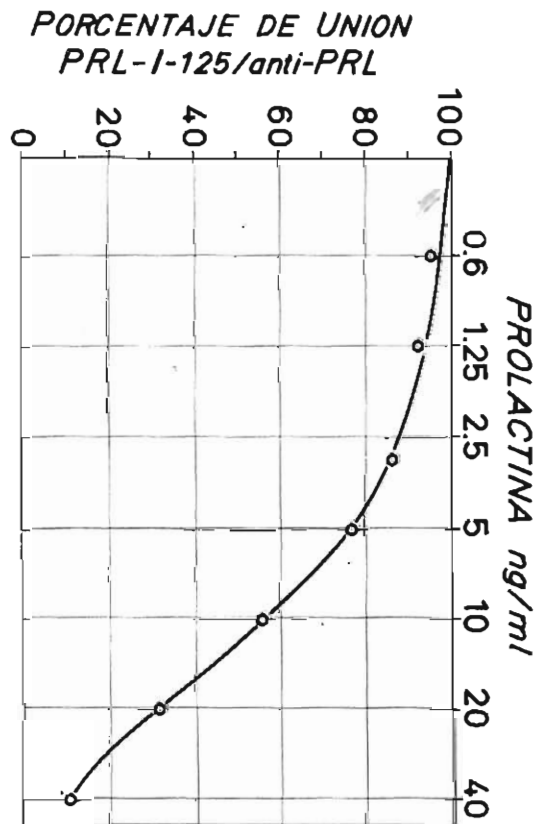


Figura Nº 2.- Curva standard de Prolactina.

## 2. Normales

Las cifras normales (Tabla I) variaron entre 3 a 26 ng/ml, promedio 17.4 ng/ml.

Las cifras de PRL son ligeramente mayores en las mujeres. No se puede llegar a ninguna conclusión respecto a la influencia de las variaciones hormonales del ciclo menstrual sobre la concentración de PRL, desde que el número de mujeres estudiadas es muy pequeño.

## 3. Galactorrea y/o amenorrea

La concentración basal de PRL fue francamente anormal en las 10 pacientes con galactorrea y/o amenorrea (G-A). Tabla II. Fue necesario efectuar diluciones del suero para poder medir en la escala de la curva standard. Dichos valores variaron entre 47 y 195 ng/ml. De estas pacientes, 3 habían sido sometidas a una hipofisectomía transesfenoidal (HFTE)

cuyas cifras fueron 47, 77 y 155 ng/ml. En la única paciente (Y.D.) con ciclos regulares y anovulatorios, la concentración de PRL fue 64 ng/ml, muy por encima de la concentración normal.

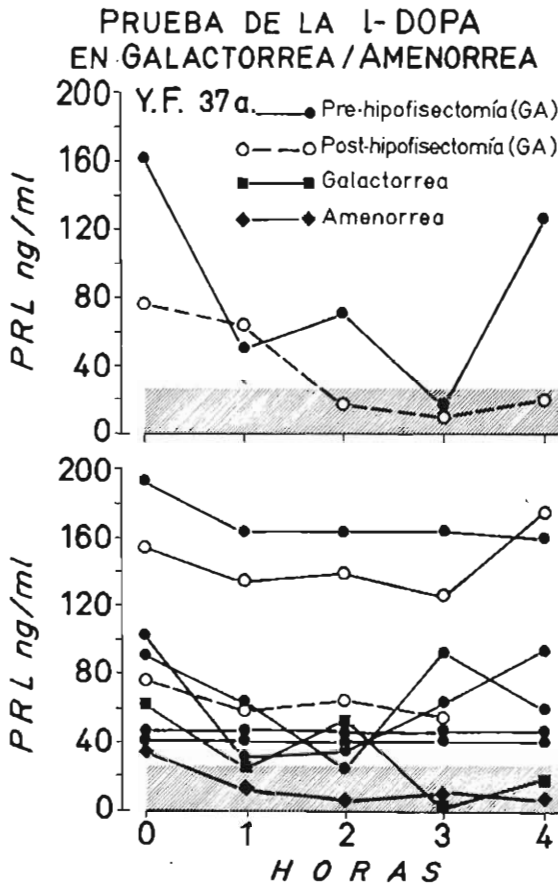
En 6 de 9 pacientes con G-A se efectuó la prueba de l-dopa (Tabla IV y figura N° 3) con el objeto de suprimir la producción y concentración de PRL. En la paciente P.G. no se realizó una dilución de los sueros, por lo que todos los valores estuvieron por encima de 40 ng/ml; en ella, si bien no se puede concluir con exactitud respecto a la influencia de la l-dopa, se puede señalar que no hubo una restitución a valores normales. En las 6 pacientes restantes, notamos que la l-dopa produjo variables grados de frenación, muy ligera en 2 (S.S. y R.S.), de mayor edad y tiempo de enfermedad y signos de crecimiento tumoral suprapuismático; moderado en 2 (N.P. y M.F.); e intenso en las restantes (Y.F. y

TABLA IV

### PRUEBA DE LA L-DOPA EN HIPERPROLACTINEMIA

Nombre	Sexo	Diagnóstico	PRL ng/ml				
			0	Tiempo (minutos)			
				60	120	180	240
R.S.	F	Galactorrea-amenorrea	195	165	165	165	160
N.P.	F	Galactorrea-amenorrea	105	32.5	38	62.5	95
E.F.	F	Galactorrea-amenorrea	92.5	60	25	95	60
Y.F.	F	1) Galactorrea-amenorrea	160	50	70	16	125
		2) PHTE	75	62.5	17	8.0	19.5
P.G.	F	Galactorrea-amenorrea	>40	>40	>40	>40	>40
S.S.	F	Galactorrea-amenorrea, PHTE	155	135	140	125	175
H.F.	F	Galactorrea-amenorrea, PHTE	77.5	60	65	55	
Y.D.	F	Galactorrea	64	27	50	3.0	18
C.T.	F	Insuficiencia ovárica prematura	37	13.5	5.6	5.0	7.2
M.N.	M	Impotencia Tumor hipofisario "no funcionante"	>40	>40	>40	>40	>40

PHTE = post-hipofisectomía transesfenoidal.



E.F.), lo que determinó una caída de la concentración de PRL hasta valores normales.

La paciente Y.F. fue sometida a la prueba de la l-dopa antes y después de la hipofisectomía y se puede ver, claramente, que tanto la cifra basal como las concentraciones a la administración de l-dopa, son muy menores después de la intervención quirúrgica.

La paciente con galactorrea sin amenorrea mostró una normalización de los valores de PRL después de la l-dopa.

En 2 pacientes con amenorrea secundaria por insuficiencia ovárica prematura sin galactorrea se encontró cifras altas de PRL basal; en la paciente C.T. se observó una normalización de la concentración de PRL después de la administración de l-dopa.

En una de 2 pacientes con psicopatías se encontró cifras altas de PRL, ambas con amenorrea, imputable a la administración de los psicofármacos.

#### 4. Acromegalia

En 2 pacientes acromegálicos se encontró cifras de PRL mayores de las halladas en los normales. Excluyendo al acromegálico hipo-

fisectomizado y considerando como 40 ng/ml la encontrada en el paciente C.Z. (podría ser mayor), el promedio de estos 4 acromegálicos llega a 28.7 ng/ml, mayor que el promedio normal, inclusive del grupo de varones normales.

#### 5. Impotencia

En un paciente con impotencia se comprobó el diagnóstico de tumor hipofisario no funcional, las cifras de PRL fueron francamente anormales; en cambio, en el paciente A.M. sin tumor hipofisario la concentración de PRL fue normal.

#### 6. Miscelánea

En el paciente J.P. con hipotiroidismo primario se constató una hiperprolactinemia; en cambio en un paciente (L.F.) con sección traumática del tallo pituitario, la prolactina contrariamente a lo esperado no fue dosable por encontrarse en concentraciones muy bajas.

#### Discusión

Por los resultados anteriores, se ha podido demostrar la factibilidad de dosar en nuestro medio la PRL por un método radioinmunológico, el cual si bien tiene algunas particularidades que lo diferencian de la determinación de otras hormonas por esta metodología, no ofrece mayores dificultades que un procesamiento algo más complicado.

Se recomienda, como medidas generales, la marcación a una baja actividad específica, empleando para ello una menor cantidad de I-125, la mitad que en el caso de otras hormonas proteicas (insulina, somatotropina). Una vez completada la marcación, la PRL marcada debe ser sometida a una doble cromatografía; en la primera, se elimina el I-125 no incorporado a la molécula de la PRL y, en la segunda, se separa diferentes componentes de la población de moléculas de PRL. Según Sinha (1), el primer pico A de la figura N° 1 corresponde a agregados moleculares de PRL; el segundo pico B, al monómero de PRL genuina; y, el tercero, corresponde a moléculas de menor peso molecular. Hemos podido comprobar que el contenido del pico B tiene efectivamente una mayor capacidad de ligazón con el suero anti-PRL, constituyendo la hormona pura y por tanto utilizable con el análisis radioinmunológico (RIA).

La incubación por separado de la PRL marcada y no marcada es aplicable a las hormonas glicoproteicas, como son la PRL y TSH. Por la práctica, se ha demostrado que ello implica la consecución de una mayor sensibilidad en el método.

Las concentraciones de PRL de los normales estudiados son semejantes a los reportados por otros autores (1,3,4), cuyo rango varía entre 0 a 30 ng/ml. En nuestro caso debemos considerarlos como preliminares, desde que es necesario estudiar un mayor número de casos. Si consideramos el promedio y 2 desviaciones standard, deberíamos aceptar como francamente patológicas aquellas cifras que excedan 35 ng/ml. La mayor concentración de PRL en mujeres que en hombres también ha sido reportada en otras series y tendría como explicación el efecto permisivo de los estrógenos sobre la producción de PRL, que se hace evidente desde la pubertad.

Salvo contadas excepciones, toda mujer que tiene galactorrea evoluciona con hiperprolactinemia de grado variable, tal como hemos hallado en 10 pacientes. No se debe excluir la posibilidad de mujeres con hiperprolactinemia sin galactorrea. En este sentido, se ha descrito hasta la fecha muchas expresiones clínicas de hiperprolactinemia, que están resumidas en la Tabla V.

T A B L A V

#### CUADROS CLINICOS DE HIPERPROLACTINEMIA

##### 1. Primaria

- Galactorrea — amenorrea
  - Después de parto reciente (s. Chiari-Fromel)
  - Sin relación con parto
    - Silla turca normal (s. Argonz-del Castillo)
    - Silla turca anormal (s. Forbes-Albright)
- Galactorrea
  - Con ciclos menstruales, inclusive ovulatorios
- Amenorrea
  - Primaria ó secundaria
- Infertilidad
- Síndrome de fase lútea corta ó insuficiente
- Pubertad tardía
- Insuficiencia ovárica prematura
- Síndrome de ovarios poliquísticos
- Impotencia

##### 2. Secundaria

- Acromegalia
- Hipotiroidismo primario
- Hiperparatiroidismo
- Anticonceptivos
- Insuficiencia renal crónica
- Drogas
  - Fenotiazinas
  - Reserpina
  - Metil dopa
  - Sulpirida
  - Metoclopramida
  - Cimetidina

Figura N° 3.- Prueba de l-dopa en pacientes con hiperprolactinemia. En la parte superior el caso Y.F. antes y después de la hipofisectomía.

La l-dopa, agonista de la dopamina (DA), normalmente deprime la producción de PRL; ha sido utilizada tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de la hiperprolactinemia. La administración de 500 mg de l-dopa ha sido empleada como prueba supresora de la concentración de PRL en las pacientes con galactorrea, en la idea de poder diferenciar los pacientes con hiperprolactinemia "funcional" de aquellos con tumores hipofisarios. Si bien es cierto que ninguna prueba dinámica ha demostrado ser confiable para estos fines, la prueba de la l-dopa puede dar una idea aproximada del grado de alteración de la producción de PRL. Eso lo vemos claramente en la paciente Y.F. (Tabla IV) quien, después de la hipofisectomía, demostró tener una más fácil supresión de las concentraciones de PRL; así mismo, la paciente Y.D. con galactorrea sin amenorrea y la paciente C.T. con una insuficiencia ovárica prematura. Esta aseveración se respalda, además, en la observación que la bromocriptina tuvo un efecto terapéutico más rápido en las pacientes G-A que normalizaron la PRL durante la prueba de l-dopa. Una menor respuesta supresora se obtuvo en los pacientes con mayor cifra basal de PRL, lo cual correlaciona bien con la comprobación que la cifra basal tiene relación directa con la magnitud del tumor y de la secreción de PRL.

En la paciente con hipocondria, la administración de psicofármacos provocó la aparición de amenorrea y copiosa galactorrea, que comprobamos es secundaria a la hiperprolactinemia que ellos ocasionaron.

En la acromegalia se puede observar la aparición de galactorrea, inclusive en hombres (5); se debe a la hipersecreción de PRL junto a la de somatotropina (STH) por parte del tumor hipofisario y no, como se creía antes, a que la STH era responsable de ambas. La concentración promedio de PRL en estos pacientes estuvo por encima de lo normal; individualmente, en un caso se encontró una cifra francamente anormal, en otros dos en el rango superior de lo normal y, finalmente, un paciente hipofisectomizado tuvo concentraciones normales.

La hiperprolactinemia en el varón puede producir impotencia, independientemente de la producción de gonadotropinas y de testosterona (6). Pacientes varones con tumores catalogados como no funcionantes que presentan impotencia deben ser examinados en su concentración de PRL; así el paciente MÑ tuvo cifras altas de esta hormona, demostrándose en él la presencia de un prolactinoma y no de un tumor no funcionante.

El hipotiroidismo primario puede transcurrir con hiperprolactinemia, como en el caso J.P., y aún

con galactorrea. El mecanismo comprometido sería la mayor formación de TRH como producto de la desinhibición hipotalámica ocurrida por la deficiencia de hormonas tiroideas. La TRH produce incremento no sólo de TSH sino de PRL (7), y en esta forma puede provocarse una hiperprolactinemia que es normalizada mediante la administración de hormonas tiroideas (8).

El sorprendente hallazgo de cifras no detectables de PRL en el paciente L. F. con sección traumática del tallo pituitario, nos lleva a considerar que, probablemente, el trauma ocasionó además destrucción de la adenohipófisis; la adenohipófisis se halla en permanente inhibición tónica por parte del factor hipotalámico inhibidor de PRL (PIF), que bien podría tratarse de la dopamina;

de allí que la sección experimental o quirúrgica del tallo pituitario ocasiona elevación de la producción de PRL (9).

La facilidad de contar con un procedimiento para medir PRL en la sangre, nos abre futuras posibilidades de investigación sobre la regulación normal de prolactina, las alteraciones de su producción y el tratamiento de las mismas.

#### Agradecimientos

Al Dr. Amador Carcelén por permitir el estudio en el paciente con panhipopituitarismo por sección traumática del tallo pituitario.

A la Srta. Elizabeth Espejo por su magnífica colaboración técnica.

#### Bibliografía

1. Sinha YN, Selby FW, Lewis UJ, Vanderlaan WP: A homologous radioimmunoassay for human prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 36: 509, 1973.
2. Greenwood FC, Hunter WM, Glover JS: The preparation of I-131 labelled human growth hormone of high specific radioactivity. *Biochem J* 89: 114, 1963.
3. Hwang P, Guyda H, Friesen HG: A radioimmunoassay for human prolactin. *Proc Natl Acad Sci, USA* 68: 1902, 1971.
4. Kleinberg DL, Noel GL, Frantz AG: Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. *N Engl J Med* 296: 589, 1977.
5. Garmendia F: Tumores hipofisarios secretores de hormonas. *Rev Viernes Med* 27: 152, 1976.
6. Thorner MO: Prolactin: clinical physiology and the significance and management of hyperprolactinemia. En *Clinical Neuroendocrinology*, ed. Martini L y Besser GM, Academic Press, N.Y., p. 319, 1977.
7. Jacobs LS, Snyder PJ, Wilber JF: Increased serum prolactin after administration of synthetic thyrotropin releasing hormone (TRH). *J Clin Endocrinol Metab* 33: 996, 1971.
8. Aono T, Shioji T, Miyai K, Onishi T, Kurauchi K: Effect of triiodothyronine treatment on prolactin secretion in patients with amenorrhea-galactorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 44: 8, 1977.