

# Determinación de prolactina y tirotrófina en un grupo heterogéneo de pacientes

Drs. Marianela Fernández - Michelena\*, Lisbeth Ramirez\*, Victor García\*, Vinicio Paz Araviche\*\*, Nelson Velásquez\*.

\* Departamento de Reproducción Humana, Hospital Chiquinquirá de Maracaibo. \*\* Medicina Nuclear. Hospital Clínico de Maracaibo.

## RESUMEN

**Objetivos:** Conocer las concentraciones de prolactina y tirotrófina en el suero y líquido cefalorraquídeo en un grupo heterogéneo de pacientes.

**Métodos:** Cincuenta y un pacientes de ambos sexos, diferentes edades, sin patología endocrina aparente fueron sometidos a punción lumbar por patología existente. Diecisiete hombres, 17 mujeres no embarazadas y 17 embarazadas a término. Para las determinaciones hormonales se utilizó el método de electroquimioluminiscencia, procesadas en un Analizador tipo Elecys 1010/2010. Los resultados fueron analizados estadísticamente mediante ANOVA y coeficientes de correlación (r).

**Ambiente:** Departamento de Reproducción Humana del Hospital Chiquinquirá de Maracaibo y de Medicina Nuclear del Hospital Clínico de Maracaibo.

**Resultados:** Se demostró la presencia de prolactina y tirotrófina en líquido cefalorraquídeo en todos los pacientes. Hubo correlación entre los valores de tirotrófina y prolactina en el líquido cefalorraquídeo en los hombres (r)=0,63 y en mujeres no embarazadas (r)=0,95. También hubo correlación entre las concentraciones de prolactina y tirotrófina en el líquido cefalorraquídeo de mujeres embarazadas.

**Conclusiones:** Existen muy bajas concentraciones de prolactina y tirotrófina en el líquido cefalorraquídeo de todos los pacientes estudiados. Las concentraciones más altas de prolactina se obtuvieron en embarazadas, tanto en el suero como en el líquido cefalorraquídeo. En este grupo las concentraciones de ambas hormonas no fueron equivalentes a las suministradas por el laboratorio. Para cada hormona, hubo correlación entre sus valores en plasma y en cefalorraquídeo, lo que sugiere un mecanismo de trasudación.

**Palabras claves:** Tirotrófina. Prolactina. Líquido cefalorraquídeo. Trasudado.

## SUMMARY

**Objective:** To assess serum and cerebrospinal fluid concentrations of prolactin and thyrotropin in a heterogeneous group of patients.

**Method:** Fifty-one both sexes adult patients, with no endocrine pathology, who were going to be submitted to spinal puncture for anesthesia, classified into three groups (17 men, 17 non-pregnant women, and 17 full term pregnant patients), were investigated. Hormones were quantified by the electrochemiluminescence method, with an Elecys analyzer type 1010/2010. Results were statistically analyzed by the ANOVA test and correlation coefficients.

**Setting:** Departamento de Reproducción Humana del Hospital Chiquinquirá de Maracaibo and Medicina Nuclear del Hospital Clínico de Maracaibo.

**Results:** Both prolactin and thyrotropin were encountered in cerebrospinal fluid of all patients. A correlation between cerebrospinal fluid thyrotropin and prolactin levels was found in all studied groups.

**Conclusions:** Very low concentrations of prolactin and thyrotropin were demonstrated in all studied patients. Highest prolactin concentration, in both fluids, corresponded to women, specially the pregnancy group. Both hormones had positive correlation between their serum and cerebrospinal fluid levels, which suggests a trasudation mechanism.

**Keywords:** Thyrotropin. Prolactin. Cerebrospinal fluid. Trasudation.

## INTRODUCCIÓN

La prolactina (PRL) es la hormona adenohipofisiaria más antigua que se conoce; descubierta en el conejo en 1928 (1,2), purificada de hipófisis de ovejas en 1932 pero aislada en 1971 cuando se demostró que era diferente de la hormona de crecimiento (HG) y conocida su estructura molecular (3-5). Desde entonces se han establecido otros sitios de producción no hipofisiaria y numerosas acciones biológicas diferentes a la clásica actividad mamotrópica y lactogénica (6,7). Es un polipéptido de 199 aminoácidos (8), y se conocen varias isoformas moleculares con pesos atómicos y sitios de síntesis diferentes (9).

Está presente en plasma de hombres y mujeres encontrándose más altas concentraciones en las últimas. Se eleva normalmente durante el embarazo y la lactancia y patológicamente en varias condiciones entre las cuales vale la pena mencionar el hipotiroidismo primario y los tumores hipotálamo-hipofisarios (9,10). Algunos otros sitios diferentes a los tejidos reproductivos han sido señalados como conteniendo moléculas similares a la PRL y receptores para ella. Se ha encontrado en líquido cefalorraquídeo (LCR), señalándose varias explicaciones de su presencia allí, sin establecerse porqué está elevada en algunas circunstancias clínicas (11-13).

La tirotrófina u hormona estimuladora del tiroides (TSH), es una glicoproteína producida por la adenohipófisis en células especializadas; se une a la adenilciclase de la membrana de las células foliculares del tiroides donde estimula la producción de AMP cíclico para inducir la producción de hormonas tiroideas; y su principal función es la estimulación del tiroides, aun cuando también estimulan la secreción de PRL (10). Aunque tiene otro sitio de producción, la placenta por ejemplo, las acciones sobre otros tejidos han sido pobremente estudiadas. Su función es regulada por las hormonas tiroideas y por la hormona hipotalámica liberadora de tirotrófina (TRH), que es un tripéptido formado en el hipotálamo (10).

Estas dos hormonas y otras como la hormona adrenocorticotropa (ACTH), la estimulante del folículo (FSH), la luteinizante (LH), la del crecimiento (HG), cuyos sitios naturales de producción son la porción anterior de la hipófisis, con acciones en sitios alejados han sido encontradas en diferentes concentraciones en suero y líquido cefalorraquídeo (14-16), tratándose de establecer si estos hallazgos tienen importancia en algunas situaciones clínicas, como en los casos de tumores productores de ella (17,18). Presentamos los resultados obtenidos en una investigación realizada en el Hospital Chiquinquirá de Maracaibo en hombres y mujeres embarazadas o no, que acudieron para ser sometidos a diferentes intervenciones quirúrgicas y a quienes se les colocó anestesia subaracnoidea mediante punción lumbar.

## POBLACIÓN Y MÉTODO

En esta investigación el tipo de estudio fue prospectivo, transversal; se seleccionaron 51 pacientes que acudieron al Hospital Chiquinquirá de Maracaibo entre el 01 de febrero y el 01 de septiembre de 2003, escogidos al azar, de ambos sexos, de cualquier edad, raza, condición social, o patológica, embarazadas o no y sin patología endocrina reconocida, en los que existió indicación de realizar una punción lumbar para colocar anestesia subaracnoidea y ser sometidos a una intervención quirúrgica. Para la obtención de las muestras se tomaron 10 gotas de LCR por punción lumbar con aguja N° 22 antes de colocar la anestesia raquídea, previo a esta toma, se hizo la extracción de 3 mL de sangre de una vena antecubital la cual se centrifugó para la separación del suero.

Todas las muestras se almacenaron a una temperatura entre 2 y 8 °C hasta ser procesadas en un Analizador de Inmunoensayo tipo ELECYS 1010/2010 MODULAR ANALYTICS E 170, mediante el método de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) en el Hospital Clínico de Maracaibo. Los niveles de PRL se expresan en ng/mL y los de TSH en  $\mu$ IU/mL, siendo los valores normales para el laboratorio (ROCHE): PRL (4,6-21,4 ng/ml para hombres y 6,0-29,9 ng/ml para no embarazadas, TSH (0,27-4,2  $\mu$ IU/ml) en ambos sexos.

Los resultados obtenidos se expresan como  $M \pm DE$ ; para la correspondencia de valores se utilizó el coeficiente de correlación (r) y el test de ANOVA (Análisis Simultáneo de Múltiples Variables) y se consideraron valores de  $P < 0,05$  como estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

Se analizaron 51 muestra de suero y 51 de LCR tomadas de 51 pacientes con las características antes descritas, 17 hombres y 34 mujeres, de éstas, la mitad eran gestantes del 3° trimestre. La edad promedio de los sujetos incluidos fue: en hombres  $51,52 \pm 19,2$  (R=17-87 años), en las no embarazadas de  $45 \pm 20,44$  (R=16-89 años) y en embarazadas de  $28,05 \pm 6,85$  (R=18-41 años). Las concentraciones de PRL y TSH en suero y LCR se describen en los Cuadros 1 y 2.

Se demostró diferencia estadísticamente significativa

Cuadro 1

### CONCENTRACIONES DE PRL

PRL (ng/mL)	Suero	LCR
Hombres	0,47 - 48,36	1,62 - 4,02
No embarazadas	1,31 - 219,6	1,7 - 9,6
Embarazadas	56,13 - 464,7	9,74 - 62,3

Cuadro 2

CONCENTRACIONES DE TSH		
TSH ( $\mu$ IU/mL)	Suero	LCR
Hombres	0,50 – 10,52	0,012 – 0,19
No embarazadas	0,61 – 56,06	0,18 – 0,35
Embarazadas	0,89 – 5,85	0,026 – 4,63

Cuadro 3

CONCENTRACIONES DE PRL SÉRICA Y EN LCR (ng/mL)		
Grupo	PRL sérico (M $\pm$ DE)	PRL en LCR (M $\pm$ DE)
Hombres	15,05 $\pm$ 12,34	2,44 $\pm$ 0,74
No embarazadas	28,88 $\pm$ 52,29	3,62 $\pm$ 2,23
Embarazadas	148,55 $\pm$ 101,30*	28,71 $\pm$ 13,45*

(\*)  $P < 0,05$

Cuadro 4

CONCENTRACIONES DE TSH SÉRICA Y EN LCR ( $\mu$ IU/ML)		
Grupo	TSH sérica (M $\pm$ DE)	TSH en LCR (M $\pm$ DE)
Hombres	3,58 $\pm$ 3,11	0,05 $\pm$ 0,03*
No embarazadas	5,11 $\pm$ 3,17	0,069 $\pm$ 0,077*
Embarazadas	2,23 $\pm$ 1,29	0,94 $\pm$ 1,43*

(\*)  $P < 0,05$

entre las concentraciones de PRL sérica y en LCR sólo en gestantes con respecto a los otros dos grupos (Cuadro 3).

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre las concentraciones de TSH sérica en los sujetos estudiados, sólo se encontró entre las concentraciones de TSH en LCR de las gestantes con el resto de los grupos (Cuadro 4).

Se encontró que existe correlación (r) entre las concentraciones de PRL y TSH en suero y LCR, con un valor de  $P < 0,05$  en las siguientes determinaciones: TSH (suero-LCR) en hombres con una (r) = 0,63; TSH (suero-LCR) en no embarazadas con una (r) = 0,95 y TSH (LCR) en embarazadas con una (r) = 0,61.

## DISCUSIÓN

Los valores de PRL sérica fueron de 0,47-48,36 ng/ml en hombres y en las mujeres no embarazadas de 1,31-219,6 ng/ml, diferentes a los reportados por el laboratorio (hombres: 4,6-21,4 ng/ml y no embarazadas: 6,0-29,9 ng/ml). Esto pudiese inferir que algunos sujetos presentaron hiperprolactinemia asintomática o que el “estrés quirúrgico” elevaría los niveles de PRL, tal como lo describen la mayoría de los autores (9,10, 19).

Las mujeres presentaron concentraciones más elevadas

que los hombres, similar a lo reportado por Yen (10) y Speroff y col (19); y en las embarazadas se consiguieron cifras bastantes más altas que los grupos anteriores, hecho explicable por el efecto modulador de los esteroides placentarios (20-22).

Se detectaron concentraciones de PRL en LCR de los pacientes en un rango de 1,62-4,02 ng/ml en hombres, en las no embarazadas de 1,47-9,06 ng/ml y de 9,74-62,13 ng/ml en gestantes; similar a lo descrito por Assies y col (11), Turpin y col (14) y Braunstein y col (15); quienes demostraron la presencia de PRL y de otras hormonas adenohipofisarias en LCR de sujetos de ambos sexos con patología tumoral hipofisaria. Así mismo dichas concentraciones fueron significativamente más bajas que las del suero. (11,14, 15).

Se demostró que existe correlación entre los valores de PRL sérica y del LCR en hombres y mujeres independientemente de la condición de embarazo, es decir, a mayor concentración en suero, más altos son los niveles en LCR. Turpin y col (14) reportaron que las concentraciones de PRL en LCR se elevaban cuando los valores de PRL sérica estaban por encima de 20 ng/ml.

Se logró detectar la presencia de TSH en LCR, tal como lo refiere Turpin y col (14) y Schaub y col (23) en sus investigaciones. Las concentraciones en suero de TSH de todos los pacientes estuvo entre 0,5 y 56,06  $\mu$ IU/mL, en rangos muy amplios con respecto a los del laboratorio (0,27-4,2  $\mu$ IU/mL). El nivel más alto correspondió a una paciente no embarazada sin clínica de patología tiroidea funcional, que deberá ser evaluada posteriormente. Además se pudo observar tanto en hombres como en no embarazadas que las concentraciones de TSH en LCR estuvieron en el orden de las centésimas, es decir un poco más bajas con respecto al suero, mientras que en las gestantes estaban en el orden de las décimas, un poco más altas que en la población estudiada.

En este estudio se logró establecer la presencia de PRL y TSH en todos los grupos estudiados en LCR. Los niveles de PRL en suero y LCR son más altos en mujeres que en hombres y más elevados si están embarazadas y hay correlación entre los valores de PRL. No logramos encontrar en la bibliografía nacional revisada estudios sobre la presencia de estas hormonas en LCR.

La TSH sérica se correlacionó con las pequeñas cantidades que se hallaron en LCR, y en algunas embarazadas existió un incremento en suero sanguíneo que también ha sido encontrado por otros investigadores (14,24), y que según algunos puede ser explicable por estudios en los cuales se puede presumir que los esteroides placentarios u ováricos estimulan la liberación de TSH a nivel hipofisario (22), por lo tanto no debería establecerse el diagnóstico de hipotiroidismo primario en la embarazada con

elevaciones de TSH, debería cuantificarse triyodotiroxina (T3) y tiroxina (T4) libres, o esperar después del parto o utilizar otros métodos diagnósticos. En casos de duda se recomienda administrar tratamiento con T4 para evitar el retardo mental que aparece en los fetos de madres hipotiroides no tratadas.

Hubo amplias fluctuaciones en los valores de PRL y TSH considerados como normales para el laboratorio, sobre todo en el sexo femenino, hay que tomar en cuenta que pueden existir elevaciones fisiológicas durante las diferentes fases del ciclo menstrual; es más elevada durante la segunda mitad del ciclo, aunque alcanza su nivel máximo 1-2 días antes de la ovulación, justo después del pico de estrógeno y poco antes del de LH (22).

Las muestras seleccionadas en esta investigación fueron muy heterogéneas lo cual explicaría las concentraciones cambiantes de ambas hormonas; pero aún así nos permite presumir que tanto la presencia de PRL y TSH en LCR pudiese ser resultado de un ultrafiltrado de la sangre a los plexos coroideos, ya que existe correlación entre suero y LCR en hombres y mujeres embarazadas o no.

## REFERENCIAS

- Nicoll CS. Physiological actions of prolactin. En: E. Sawyer WH, editor. *Hand book of physiology.*: American Physiology Society. Washinton DC. 1974. pag. 253-292.
- Bankowski BJ, Zacur HA. Dopamine agonist therapy for hyperprolactinemia. *Clin Obstet Gynecol.* 2003; 46: 349-362.
- Hwang P, Guyda H, Friesen HG. Purification of Human Prolactin. *J Biol Chem.* 1972; 247: 1955-1958.
- Hwang P, Guyda H, Friesen H. A radioimmunoassay for human prolactin. *Proc Natl Acad Sci.* 1971; 68: 1902-1906.
- Molitch ME. Disorders of the pituitary lactotroph. En: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, editores. *Reproductive endocrinology, surgery and technology.* Vol 2. Filadelfia. Lippincott-Raven Publishers 1996. pag. 1303-1323.
- Molitch MA, Schartz S, Mukherji B. Is prolactin secreted ectopically? *Am J Med.* 1981; 70: 803-807.
- Faglia G. Prolactinomas and hyperprolactinemic syndrome. En: Burger H, Lynn Louriaux D, Marshall JC, Melmed S, Odell WD, Potts Jr. JT, Rubenstein AH, editores. *Endocrinology.* Cuarta Edición. Filadelfia: W.B. Saunders company, 2001. pag. 329-341.
- Nicoll CS, Mayer GL, Russel SM. Structural features of prolactin and growth hormones that can be related to their biologic properties. *Endocr Rev.* 1986; 7: 169-203.
- Terán-Dávila J. Prolactina humana: biosíntesis, regulación neuroendocrina y estados hiperprolactinémicos. En: Terán-Dávila J, Febres-Ballestrini F editores. *Endocrinología ginecológica y reproducción humana.* Caracas: Editorial Ateproca; 1995. pag. 487-513.
- Yen S.S.C. Prolactina en reproducción humana. En: Yen S.S.C, Jaffe R.B, editores. *Endocrinología de la reproducción.* 3° edición. Bogotá: Editorial Médica Panamericana SA; 1993. pag. 382-413
- Assies J, Schellekens AP, Touber JL. Prolactin in human cerebrospinal fluid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978; 46(4):576-586.
- Jordan RM, Kendall JW, McDonald SD. CSF prolactin determination in patients following operation for pituitary tumor. *Surg Neurol.* 1980; 14(5):387-391.
- Clemens JA, Sawyer BD: Identification of prolactin in cerebrospinal fluid. *Exp Brain.* 1974; 21: 399-406.
- Turpin G, Heshmati HM, Roger M, Cesselin E, Lagoguey M, Baulieu JL et al. Determination of 6 pituitary hormones in the cerebrospinal fluid. Control subjects, prolactin adenomas, empty sella syndrome and hypothalamic disorders. (traducción de los autores). *Ann Endocrinol.* (Paris) 1979; 40(4):425-426 [Artículo en Francés].
- Braunstein GD, Hassen G, Kamdar V, Nelson JC. Anterior pituitary hormone levels in the cerebrospinal fluid of patients with pituitary and parasellar tumors. *Fertil Steril.* 1981; 36(2):164-172.
- Lenhard L, Deftos LJ. Adenohypophyseal hormones in the CSF. *Neuroendocrinology.* 1982; 34(4):303-308.
- Coculescu M, Temel E, Oprescu M, Constantinovici A, Carp N, Simionescu N. Hormonal evidence for the dissemination through the cerebrospinal fluid, of secreting cells from invasive pituitary adenomas. *Endocrinology* 1981; 19(2):129-135.
- Schroeder LL, Johnson JD, Malarkey WB: Cerebrospinal fluid prolactin: a reflection of abnormal prolactin secretion in patients with pituitary tumors. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1976; 43:1255-1258.
- Speroff L., Glass RH., Kase NG. *Clinical Gynecology and Infertility.* 3° edición. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983. pag. 243-269.
- Levina SE. Endocrine features in development of human hypothalamus, hypophysis and placenta. *Gen Comp Endocrinol.* 1968; 11:151.
- Chapler FK. Hiperprolactinemia. En: Pitkin RM, Zlatnik FJ editores. *Year Book de Obstetricia y Ginecología.* Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1985. pag. 383-396.
- Zarate A, Canales E, MacGregor, Castelazo-Ayala L. *Endocrinología ginecológica y del embarazo.* 2° edición. México DF: La Prensa Médica Mexicana S.A., 1982.
- Schaub C, Bluet-Pajot MT, Szikla G, Lornet C, Talairach J. Distribution of growth hormone and thyroid-stimulating hormone in cerebrospinal fluid and pathological compartments of the central nervous system. *J Neurol Sci.* 1977; 13:123.
- Davies IJ, Ryan KJ. Comparative endocrinology of gestation. En: Harris RS, Munson PL, Diefalucy E, Glover J editores. *Vitamins and Hormones.* Advances in research and applications. New York: Academic press; 1972. pag. 223-279.

**Correspondencia a:** Dr. Nelson Velásquez:

Calle 73. Entre AV. 3G y 3H, Residencias Vistana, Apartamento 3, Sector La Lago, Maracaibo - Zulia, Venezuela • Telfs: (0261) 791.05.27 Cel: (0414) 360.34.71 • e-mail: nelsonjv@cantv.net