

# Niveles séricos de prolactina en mujeres con y sin vejiga hiperactiva

Salvador Rafael Solano Sánchez,\* Silvia Rodríguez Colorado,\*\* Elsa Patricia Maldonado Miranda\*\*\*

## RESUMEN

**Objetivo:** Establecer si los niveles séricos de prolactina son diferentes en mujeres con y sin vejiga hiperactiva. **Método:** Estudio con diseño transversal, comparando la media de los niveles séricos de prolactina en mujeres con y sin vejiga hiperactiva. El diagnóstico de vejiga hiperactiva se realizó de acuerdo con el cuestionario diagnóstico de autoevaluación «VH8». **Resultados:** Los niveles séricos de prolactina en mujeres con vejiga hiperactiva y mujeres sin vejiga hiperactiva fueron de 77.16 y 23.24 ng/dL, respectivamente. La diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa. **Conclusión:** En este estudio, se encontró que las mujeres con vejiga hiperactiva presentan niveles elevados de prolactina. Existe una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de prolactina y el desarrollo de esta patología.

**Palabras clave:** Vejiga hiperactiva, prolactina, urgencia urinaria, frecuencia urinaria, nocturia, incontinencia urinaria, incontinencia urinaria de urgencia.

**Nivel de evidencia:** III.

*Plasma prolactin levels in women with and without overactive bladder*

## ABSTRACT

**Objective:** To determine if the prolactin plasma levels differ in women with and without overactive bladder. **Method:** Cross-sectional design to compare plasma prolactin levels in women with and without overactive bladder. The diagnosis of overactive bladder was realized according to an autoapplicable questionnaire of eight questions «VH8». **Results:** We found statistically significant difference of means for the prolactin plasma levels, appearing plasma levels more elevated in patients with overactive bladder (77.16 versus 23.24 ng/dL). **Conclusion:** Women with overactive bladder present greater plasma levels of prolactin, probably by molecular biology mechanisms.

**Key words:** Overactive bladder, prolactin, urgency, urinary frequency, nocturia, urinary incontinence, urgency incontinence.

**Level of evidence:** III.

## INTRODUCCIÓN

La Sociedad Internacional de Continencia (ICS) define a la vejiga hiperactiva como el síndrome caracterizado por la presencia de urgencia urinaria, usualmente

acompañada de frecuencia miccional y nocturia con o sin incontinencia urinaria de urgencia, en ausencia de infecciones del tracto urinario u otra patología obvia.<sup>1</sup>

La fisiopatología de la vejiga hiperactiva<sup>2</sup> ha sido vinculada con el incremento de la actividad miogénica del músculo detrusor, alteraciones uroteliales, alteraciones aferentes vesicales, así como cambios en los receptores muscarínicos no neuronales ACh vesicales.

Podrían existir mecanismos moleculares adicionales que favorezcan el desarrollo de la vejiga hiperactiva. Se ha planteado que la hiperprolactinemia se encuentra asociada con el desarrollo de vejiga hiperactiva,<sup>3</sup> sugiriendo que la prolactina podría participar en la acción del músculo liso vesical de diferentes maneras: efecto en la contractilidad muscular, estimulación autocrina, proliferación muscular y participación inflamatoria.

La prolactina ejerce diferentes acciones sobre el músculo liso. Se han descrito las siguientes: a concentraciones elevadas participa en la contractilidad de

\* Ginecología y Obstetricia; Urología Ginecológica. Maestro en Ciencias. Médico Staff del Centro Médico ABC.

\*\* Ginecología y Obstetricia; Urología Ginecológica; Coordinación de Urología Ginecológica del Instituto Nacional de Perinatología.

\*\*\* Medicina Interna; Maestra en Ciencias. Médico Staff del Centro Médico ABC. Jefe de Medicina Preventiva del Centro Médico ABC.

Fecha de recibido: 24/09/12. Aceptado: 9/10/12.

Correspondencia: Dr. Salvador Rafael Solano Sánchez

E-mail: rafaelsolano@gmail.com

rafaelsolano@live.com

http://rafaelsolano.net

músculo liso actuando sobre receptores muscarínicos y funcionando como mecanismo colinérgico, aumentando la actividad muscular;<sup>4</sup> el músculo liso tiene la capacidad de producirla en ausencia de estímulos hormonales;<sup>5</sup> la prolactina incrementa la producción de factor de crecimiento derivado de las plaquetas, activando la vía de la proteína-cinasa C, estimulando hiperplasia en músculo liso;<sup>6</sup> induce la expresión de genes relacionados con el crecimiento en músculo liso;<sup>7</sup> el músculo liso puede expresar RNAm de prolactina *in vivo*;<sup>8</sup> induce mitosis en células musculares lisas;<sup>9</sup> actúa como factor de crecimiento autocrino y paracrino en el músculo liso;<sup>10</sup> se encuentra involucrada en la respuesta inflamatoria, incrementando la cantidad de leucocitos, así como la concentración de prostaglandina E2.<sup>11</sup>

Aunque estos efectos de la prolactina se han descrito en el músculo liso diferente al vesical, nosotros planteamos la posibilidad de que también podrían desarrollarse en el detrusor y, de esta forma, pudieran estar asociadas con el desarrollo de la vejiga hiperactiva. De este modo, la prolactina es un candidato para explicar parte de la fisiopatología de la vejiga hiperactiva.

De esta manera, dado que tenemos evidencia de que la prolactina pudiera estar involucrada en aspectos fisiopatológicos de la vejiga hiperactiva, y de que no existen estudios que nos permitan establecer los niveles séricos de prolactina en mujeres con vejiga hiperactiva, nos planteamos la posibilidad de que la media de los niveles séricos de prolactina en mujeres con vejiga hiperactiva es mayor que la media de los niveles séricos de prolactina en mujeres sin vejiga hiperactiva.

## METODOLOGÍA

Se realizó un estudio con diseño transversal para comparar la media de los niveles séricos de prolactina en mujeres con vejiga hiperactiva con la media de los niveles séricos de prolactina en mujeres sin vejiga hiperactiva. Se incluyeron a todas aquellas a quienes se les realizó determinaciones séricas de prolactina en el Instituto Nacional de Perinatología, durante el primer trimestre del año 2005 que cumplieron con los criterios de selección. De esta manera, los criterios de inclusión al estudio fueron los siguientes: determinación sérica de prolactina realizada en el Instituto Nacional de Perinatología; mujeres menores de 50 años; que aceptaran participar en el estudio y dieran su consentimiento informado por escrito.

A todas estas mujeres, se les realizó una historia clínica completa y exploración física uroginecológica donde se valoró los puntos anatómicos establecidos por el sistema de POP-Q determinando el grado de prolapso de órganos pélvicos. Además, se obtuvo previa asepsia con isodine, una muestra de orina con sonda estéril transuretral. Dicha muestra se envió a cultivar por tres días para descartar infección de vías urinarias, definiendo ésta como presencia mayor a 100,000 unidades formadoras de colonias/mL. Por último, se realizó a cada una de las mujeres un cuestionario autoaplicable de ocho preguntas «VH8». Si la calificación obtenida era de ocho puntos o más, se estableció el diagnóstico de vejiga hiperactiva.<sup>12</sup>

Los criterios de exclusión fueron: historia de enfermedad neurológica que pudiera afectar la función vesicouretral; ingesta de fármacos que afecten la función vesicouretral; historia de cirugía antiincontinencia y prolapso de órganos pélvicos igual o mayor al estadio III. Además, se eliminaron a aquéllas con información incompleta y resultado del urocultivo positivo.

De la muestra obtenida, se realizó el principio de muestreo aleatorio simple de una muestra finita, estimando el tamaño de la muestra necesaria por grupo al usar la prueba de la t para comparar medias de variables continuas.<sup>13</sup> De esta manera, calculando un tamaño estandarizado del efecto  $> 1$ ,  $\alpha$  unilateral = 0.05 y  $\beta = 0.05$ , se obtuvo un tamaño de la muestra necesario de 25 mujeres por grupo.

## RESULTADOS

Se analizaron 25 mujeres por grupo, alcanzando de esta manera el tamaño de la muestra calculada. Para esclarecer si existía diferencia de medias entre los grupos, se realizó la prueba estadística «Prueba de T para variables independientes» encontrando lo siguiente: Los niveles séricos de prolactina en mujeres con vejiga hiperactiva tienen una media de 77.16 ng/dL, mientras que la media de los niveles séricos de prolactina en mujeres sin vejiga hiperactiva fue de 23.24 ng/dL (*Cuadro I*). La diferencia de medias fue de 53.92, diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ( $p < 0.05$ ) de acuerdo con los resultados del contraste de Levene sobre la homogeneidad o igualdad de varianzas (*Cuadro II*).

De esta manera, se estableció que la media de los niveles séricos de prolactina en mujeres con vejiga hiperactiva es mayor que en aquellas mujeres sin esta patología, determinando la asociación entre las variables.

**Cuadro I.** Niveles séricos de prolactina en mujeres con vejiga hiperactiva y sin vejiga hiperactiva. Instituto Nacional de Perinatología. Primer trimestre del 2005.

| Diagnóstico            | N  | Media | Desviación típ. | Error típ. de la media |
|------------------------|----|-------|-----------------|------------------------|
| Con vejiga hiperactiva | 25 | 77.16 | 100.171         | 20.034                 |
| Sin vejiga hiperactiva | 25 | 23.24 | 30.608          | 6.122                  |

Prueba de T para muestras independientes.

Las diferencias entre los grupos fueron estadísticamente significativas con un valor de  $p < 0.001$ .**Cuadro II.** Comparación de los niveles séricos de prolactina en mujeres con vejiga hiperactiva y sin vejiga hiperactiva. Instituto Nacional de Perinatología. Primer trimestre del 2005.

| PRL                                | Igualdad de varianzas | Prueba T para igualdad de medias              |       |                  |                      |          |          |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|-------|------------------|----------------------|----------|----------|
|                                    |                       | 95% intervalo de confianza para la diferencia |       |                  |                      |          |          |
|                                    |                       | Sig.                                          | t     | Sig. (bilateral) | Diferencia de medias | Inferior | Superior |
| Se han sumado varianzas iguales    | 0.001                 | 2.574                                         | 0.013 | 53.92            | 11.800               | 96.040   |          |
| No se han sumado varianzas iguales |                       | 2.574                                         | 0.016 | 53.92            | 11.039               | 96.801   |          |

Contraste de Levene sobre homogeneidad o igualdad de varianzas.

Las diferencias entre los grupos fueron estadísticamente significativas con un valor de  $p < 0.001$ .

## DISCUSIÓN

En este estudio encontramos que los niveles séricos de prolactina se encuentran estadísticamente incrementados en aquellas mujeres con vejiga hiperactiva *versus* mujeres sin vejiga hiperactiva. Estos resultados, presentados en forma de cartel en el «XXXII Annual IUGA Meeting, Cancún, México, 12-16 June 2007»,<sup>14</sup> corresponden al primer estudio donde, utilizando variables continuas (niveles séricos de prolactina), se encuentra una asociación entre la vejiga hiperactiva y la prolactina.

Como se mencionó previamente, existen otros estudios donde se han descrito los efectos de la prolactina sobre el músculo liso, sin embargo, no hay ninguno sobre los aspectos fisiopatológicos en la vejiga. Probablemente, como propusimos en un artículo previo,<sup>3</sup> la prolactina actúa en el detrusor sobre los receptores muscarínicos, aumentando la actividad muscular o produciendo hiperplasia o hipertrofia muscular.

A pesar de que no conocemos el mecanismo fisiopatológico de la prolactina en el desarrollo de

la vejiga hiperactiva, podemos considerar que, en mujeres menores de 50 años con presencia de vejiga hiperactiva, es importante descartar con un estudio complementario la presencia de hiperprolactinemia, ya que ésta parece estar asociada fuertemente en este grupo de edad. Las preguntas a contestar en un futuro mediato, utilizando otro tipo de diseños de investigación son: ¿Cómo actúa la prolactina en el detrusor? ¿Mejorando los niveles séricos de prolactina, mejora la vejiga hiperactiva? Esperamos que pronto se puedan responder dichas interrogantes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bernard TH, Dirk de R, Robert M et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. Int Urogynecol J 2010; 21: 5-26.
2. Yoshida M, Masunaga K, Nagata T, Yono M, Homma Y. The forefront for novel therapeutic agents based on the pathophysiology of lower urinary tract dysfunction: pathophysiology and pharmacotherapy of overactive bladder. J Pharmacol Sci 2010; 112: 128-134.

3. Solano SSR, Velázquez SMP, Rodríguez CS, Kunhardt RJ. Comparative study of overactive bladder prevalence in patients younger than 50 years with and without hyperprolactinemia. *Ginecol Obstet Mex* 2006; 74 (7): 345-348.
4. Pillai NP, Ramaswamy S, Gopalakrishnan V, Ghosh MN. Contractile effect of prolactin on guinea pig isolated ileum. *Eur J Pharmacol* 1981; 72 (1): 11-16.
5. Walters CA, Daly DC, Chapitis J, Kuslis ST, Prior JC, Kusmik WF, Riddick DH. Human myometrium: a new potential source of prolactin. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147 (6): 639-644.
6. Sauro MD, Zorn NE. Prolactin induces proliferation of vascular smooth muscle cells through a protein kinase C-dependent mechanism. *J Cell Physiol* 1991; 148 (1): 133-138.
7. Sauro MD, Bing B, Zorn NE. Prolactin induces growth-related gene expression in rat aortic smooth muscle *in vivo*. *Eur J Pharmacol* 1992; 225 (4): 351-354.
8. Nowak RA, Rein MS, Heffner LJ, Friedman AJ, Tashjian AH Jr. Production of prolactin by smooth muscle cells cultured from human uterine fibroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76 (5): 1308-1313.
9. Nohara A, Ohmichi M, Koike K, Jikihara H, Kimura A, Masa hara K, Ikegami H, Inoue M, Miyake A, Murata Y. Prolactin stimulates mitogen-activated protein kinase in human leiomyoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 238 (2): 473-477.
10. Nowak RA, Mora S, Diehl T, Rhoades AR, Stewart EA. Prolactin is an autocrine or paracrine growth factor for human myometrial and leiomyoma cells. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48 (2): 127-132.
11. Meli R, Gualillo O, Raso GM, Di Carlo R. Further evidence for the involvement of prolactin in the inflammatory response. *Life Sci* 1993; 53 (6): PL105-110.
12. Coyne KS, Margolis MK, Zyczynski T, Elinoff V, Roberts R. Validation of an OAB screener in a primary care patient population in the US. Poster presented at the Annual Meeting of the International Continence Society; August 23-27; Paris, France, 2004.
13. Hulley SB, Cummings SM, Browner WS. *Diseño de investigaciones clínicas. Capítulo 6. 3<sup>a</sup> edición.* Barcelona, España: Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 73-95.
14. Solano-Sánchez, SR. Prolactin plasma levels in women with and without idiopathic overactive bladder. *Int Urogynecol J* 2007; 18 (Suppl 1): S25-S105.