

Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen
Volume **52**

Número
Number **3**

Julio-Septiembre
July-September **2005**

Artículo:

Pruebas dinámicas de liberación de la prolactina en la hiperprolactinemia: Una evaluación crítica de las características operacionales

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

Pruebas dinámicas de liberación de la prolactina en la hiperprolactinemia:

Una evaluación crítica de las características operacionales

Palabras clave: TRH, cimetidina, prolactina, pruebas dinámicas de liberación de prolactina, curvas ROC, características operacionales.

Key words: TRH, cimetidine, prolactine, prolactin releasing tests, ROC curves, operational characteristics.

Recibido: 12/06/2004
Aceptado: 26/07/2004

190

Ramón Hernández Loaces,* Sergio Santana Porbén,** Santiago Hung Llamas,*** Celia Alonso,† Víctor Cabrera Oliva,++

- * Especialista de Primer Grado en Endocrinología. Hospital Clínico-Quirúrgico «Hermanos Ameijeiras» (HCQHA). Ciudad Habana, Cuba.
** Especialista de Segundo Grado en Bioquímica Clínica, HCQHA.
*** Especialista de Segundo Grado en Endocrinología, Doctor en Ciencias Médicas, HCQHA.
+ Licenciada en Bioquímica, HCQHA.
++ Licenciado en Bioquímica, Doctor en Ciencias. Instituto Nacional de Endocrinología. Ciudad Habana, Cuba.

Correspondencia:
Dr. Sergio Santana Porbén
Apartado Postal 6192
Ciudad Habana 10600, CUBA
E-mail: ssergito@infomed.sld.cu

Resumen

Justificación: Las pruebas dinámicas de estimulación de la liberación de prolactina son herramientas clásicas del arsenal diagnóstico de la endocrinología clínica en el estudio de la hiperprolactinemia asociada a los tumores hipofisarios. Se cree que una falla en responder a la estimulación farmacológica con incremento de los valores basales de prolactina es patognomónica de la presencia de un prolactinoma. Sin embargo, se han descrito respuestas positivas en mujeres con signos radiográficos de tumor hipofisario. Por otro lado, se han documentado respuestas negativas a la manipulación farmacológica en mujeres hiperprolactinémicas sin signos radiográficos de tumor hipofisario. Los resultados incongruentes han conducido a propugnar el abandono de tales pruebas.

Objetivos: Establecer las características operacionales de los protocolos de estimulación de la liberación de prolactina con

Abstract

Rationale: The stimulated Prolactin (Prl)-releasing tests are classical tools of the diagnostic *armamentarium* of Clinical Endocrinology for the study of hyperprolactinemia associated with hypophyseal tumours. It is believed that a failure to respond to pharmacological stimulation with an increase in the prolactin basal values is patognomonic of the presence of a prolactinoma. However, positive responses have been described in women with radiographical signs of a hypophyseal tumour. On the other hand, negative responses after pharmacological stimulation have been documented in hyperprolactinemic women without radiographical signs of a hypophyseal tumour. These discordant results have lead some researchers to propose the abandonment of these tests. **Objectives:** To establish the operational characteristics of the protocols of Thyrotropin-Releasing-Hormone (TRH)- and

hormona liberadora de tirotropina (TRH) y cimetidina en mujeres hiperprolactinémicas con o sin signos radiográficos de tumor hipofisario. **Material y métodos:** Se administró un bolo intravenoso de 200 µg de hormona liberadora de tirotropina (TRH) o de 300 mg de cimetidina en días diferentes a 10 mujeres normoprolactinémicas (grupo I), 12 pacientes con adenoma hipofisario detectado mediante tomografía computada (grupo II) y 13 mujeres con un estudio radiográfico negativo (grupo III). La respuesta a la administración del bolo del fármaco se consideró como positiva ante un incremento de dos veces (o más) en los valores basales de la hormona. Se registraron los porcentajes de respuestas positivas en cada grupo de pacientes. Se estimaron las características operacionales de los protocolos de estimulación en los escenarios siguientes: Tumorales versus controles; no tumorales versus controles; tumorales versus no tumorales. Se construyeron las curvas ROC correspondientes. Se calcularon las áreas bajo las curvas ROC construidas. **Resultados:** La respuesta a la administración del bolo del fármaco fue como sigue: Grupo I: TRH: 80.0%; cimetidina: 90.0% ($p > 0.05$). Grupo II: TRH: 66.7%; cimetidina: 83.3% ($p > 0.05$). Grupo III: TRH: 61.5%; cimetidina: 53.8% ($p > 0.05$). Ninguno de los protocolos farmacológicos fue superior al otro en su capacidad discriminatoria, en cualquiera de los escenarios construidos. Ninguno de los protocolos farmacológicos logró identificar a las mujeres hiperprolactinémicas tumorales respecto de aquéllas con estudio imagenológico negativo de tumor hipofisario. **Conclusiones:** La hiperprolactinemia tumoral y la hiperprolactinemia idiopática (léase no tumoral) son categorías clínicas heterogéneas *per se* y, por consiguiente, no se puede esperar que una prueba farmacológica discrimine correctamente entre estas subpoblaciones de pacientes. La interpretación de los resultados de la prueba farmacológica debe hacerse casuísticamente, teniendo en cuenta la cuantía de las cifras séricas de la prolactina, la evolución natural de la hiperprolactinemia, y los resultados de los estudios imagenológicos.

Introducción

Las pruebas dinámicas de estimulación de la liberación de prolactina se han convertido en una herramienta clásica en el estudio de los estados hiperprolactinémicos desde su introducción en la práctica de la endocrinología clínica.¹ Se ha documentado la capacidad de varios agentes farmacológicos para incrementar los valores basales de prolactina después de la administración de un bolo

Cimetidine-stimulated prolactin-releasing tests in hyperprolactinemic women with or without radiographical signs of hypophyseal tumour. **Material and methods:** A single intravenous bolus of either 200 mg of TRH or 300 mg of Cimetidine was administered in separate days to: 10 normoprolactinemic women (Group I), 12 women with a hypophyseal adenoma detected by means of Computer Axial Tomography (Group II), and 13 women with a negative radiographical study (Group III). Response to the administration of the bolus was considered as positive if a two-fold increase (or higher) of the basal values of the hormone was observed. The percentages of positive responses in each group of patients were recorded. The operational characteristics of each stimulated prolactin-releasing test were estimated in the following scenarios: Tumour-bearing women vs. Controls; Non-tumour-bearing women vs. Controls; Tumour-bearing vs. Non-Tumour-bearing women. The corresponding ROC curves were constructed. The areas under the constructed ROC curves were calculated. **Results:** Response to the bolus administration was as follows: Group I: TRH: 80.0%; Cimetidine: 90.0% ($p > 0.05$); Group II: TRH: 66.7%; Cimetidine: 83.3% ($p > 0.05$); Group III: TRH: 61.5%; Cimetidine: 53.8% ($p > 0.05$). Neither of the pharmaceutical protocols was better than the other in its discriminating capacity, in either of the constructed scenarios. Neither of the pharmaceutical protocols could identify the tumour-bearing, hyperprolactinemic women from those with a negative radiographical study. **Conclusions:** Tumour-associated hyperprolactinemia and idiopathic hyperprolactinemia are clinically heterogeneous categories *per se*, and thus, it can not be expected a pharmacological test to accurately discriminate between these two subpopulations of patients. The results of the pharmacological test should be cautiously interpreted, taking into account the prolactin basal values, the natural evolution of hyperprolactinemia, and the results of the radiographical studies.

intravenoso del fármaco.²⁻⁶ La elucidación de los mecanismos de acción de estos agentes ha resultado en una detallada comprensión de los mecanismos de regulación de la liberación de la hormona.⁷

La introducción de las pruebas dinámicas de la liberación de prolactina en la práctica clínica se justificó por la necesidad de distinguir entre la hiperprolactinemia tumoral y la funcional.^{8,9} Sin embargo, los contradictorios reportes han oscurecido la utilidad diagnóstica de los protocolos propuestos

y han ocasionado que algunos autores hayan propuesto el abandono de tales pruebas.¹⁰

De acuerdo con nuestra opinión, en los artículos citados se echa de menos una evaluación exhaustiva de las características operacionales de estos protocolos de estimulación que establezca fehacientemente la utilidad diagnóstica de los mismos, máxime cuando la metodología para ello ha sido descrita ampliamente.¹¹⁻¹⁴

Por consiguiente, este trabajo se emprendió con el objetivo de establecer las características operacionales de sendos protocolos de estimulación de la liberación de prolactina con dosis farmacológicas de hormona liberadora de tirotropina (TRH) y cimetidina, y evaluar la utilidad diagnóstica de estas pruebas en el diagnóstico de la hiperprolactinemia tumoral.

Material y métodos

192

Hipótesis de trabajo. El diagnóstico diferencial de la hiperprolactinemia tumoral respecto de otras lesiones suprahipofisarias causantes de un incremento en las cifras séricas de la prolactina ha sido el objetivo primario de las pruebas de estimulación de la liberación de prolactina. Por lo tanto, si el agente farmacológico propuesto es útil en la identificación de la hiperprolactinemia tumoral, cabría esperar que: 1) Los sujetos sin signos radiográficos de tumor hipofisario deben responder con incremento significativo en los valores basales de prolactina después de la infusión de un bolo del fármaco y 2) los sujetos con signos radiográficos de tumor hipofisario no deben responder con incremento en los valores basales de prolactina después de la administración de un bolo del fármaco.

La utilidad diagnóstica de la prueba farmacológica estaría entonces dada por el porcentaje de respuestas correctas observadas en ambos grupos de pacientes con/sin signos radiográficos de tumor hipofisario.

Se han reportado evidencias de la probable utilidad de la TRH y la cimetidina en el diagnóstico dife-

rencial de la hiperprolactinemia tumoral. La infusión de cimetidina no modifica los valores basales de prolactina en sujetos con adenomas productores de prolactina.^{4,15-19} Los pacientes hiperprolactinémicos con signos radiográficos de tumor no respondieron después de la infusión de TRH.^{1,8-10,20-21} El cuadro I contiene los resultados reportados por varios autores después del empleo de estos fármacos en diversos estados hiperprolactinémicos.

Con base en los hallazgos expuestos anteriormente, se postularon las hipótesis siguientes: 1) Las mujeres normoprolactinémicas responden a la infusión de un bolo de cimetidina o TRH con un incremento significativo en los valores basales de prolactina. 2) Las mujeres hiperprolactinémicas sin signos radiográficos de tumor hipofisario responden a la infusión de cimetidina o TRH con un incremento significativo en los valores basales de prolactina. 3) Las mujeres hiperprolactinémicas con signos radiográficos de tumor hipofisario no exhiben incrementos en los valores basales de prolactina después de la administración de un bolo de cimetidina o TRH.

Muestra de estudio. Las mujeres participantes en este estudio fueron reclutadas en la Consulta de Enfermedades Hipofisarias del Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", Ciudad Habana.

A cada una de las mujeres se les pidió su consentimiento para participar en el estudio, y se les brindó información clara y comprensible acerca de los objetivos de la investigación, el método a utilizar, y los riesgos e inconvenientes que pudieran presentarse a cualquier plazo. Se hizo hincapié en el carácter privado de la información que se obtendría de cada una de ellas. También se les informó que podían abandonar el proyecto en cualquier momento de su ejecución, al ser la participación estrictamente voluntaria.

Las características demográficas y clínicas de las mujeres se muestran en el cuadro II.

Protocolos de estimulación de la liberación de prolactina. Las pruebas dinámicas se realiza-

Cuadro I. Utilidad diagnóstica de las pruebas de estimulación de la liberación de prolactina. Respuestas positivas anotadas. Reportes de la literatura internacional.

Autor(es)	Fármaco	Normoprolactinémicas	Hiperprolactinémicas		
			Fisiológicas	Tumorales	No tumorales
Jacobs y cols. (1971)	TRH	12-Dic			
Sowers y cols. (1976)	TRH	11-Nov			
Tucker y cols. (1980)	TRH	10-Oct		Abr-31	
Chang y cols. (1980)	TRH	12-Dic		0/21	0/6
Klijn y cols. (1981)	TRH	22/22		Jul-38	11-Abr
Ferrari C y cols. (1982)	TRH			0/29	30-Ago
Smircic-Duvnjak et al (2002)	TRH	100/100		0/106	23-Jul
Subtotales		167/167		11/225	19/70
		[100.0%]		[4.8%]	[27.1%]
Carlson & Ippoliti (1977)	Cimetidina	08-Ago			
González-Villapando et al (1980)	Cimetidina	20/20	06-Jun	27-Jun	0/5
Iodice y cols. (1982)	Cimetidina		05-May	0/12	15-May
Segrestraar et al (1982)	Cimetidina	05-May			
Subtotales		33/33	11-Nov	Jun-39	20-May
		[100.0%]	[100.0%]	[15.4%]	[25.0%]

Cuadro II. Características clínicas y demográficas de las mujeres participantes en el estudio.

Criterio de inclusión	Grupo I Normoprolactinémicas	Grupo II Hiperprolactinémicas tumorales	Grupo III Hiperprolactinémicas no tumorales
Número	10	12	13
Edad (Media ± DS)	26.7 ± 4.0	28.3 ± 3.0	31.5 ± 5.4
Galactorrea (Frecuencia de presentación)	No	83.3	84.6
Trastornos menstruales ¹ (Frecuencia de presentación)	No	66.6	92.3
Adenoma hipofisario ²	Ausente	Presente	Ausente
prolactina plasmática (ng/mL) ³			
Basal I (media ± DS)	11.5 ± 4.4	62.7 ± 25.8	57.2 ± 20.3
Basal II (media ± DS)	12.8 ± 5.3	65.4 ± 30.5	61.3 ± 20.1
Progesterona (mmol/L) ⁴	41.4 ± 8.2 ⁵	5.9 ± 9.3	7.9 ± 5.0
Tiroxina (mg/dL)	8.3 ± 1.2	8.5 ± 1.0	8.9 ± 1.1

193

¹ A tipo oligoamenorrea

² Despues de sendos rayos X de cráneo (vistas lateral y anteroposterior) y silla turca, y tomografía computada (Siemens, RFA).

³ Punto de corte: 20 ng/mL.

⁴ Punto de corte: 15 mmol/L.

⁵ Determinada en la fase lútea (días 15 - 21 del ciclo menstrual).

ron en un lugar aislado, con temperatura ambiente controlada a 25°C, en horas de la mañana (8:00 AM) y sin tratamiento farmacológico previo.

A cada mujer se le administraron 2 mL (200 µg) de TRH o 2 mL (300 mg) de cimetidina por vía

endovenosa, a través de un catéter temporal insertado en la vena antecubital.

Se tomaron muestras de sangre antes de la administración del bolo del fármaco en cuestión, a fin de establecer los valores hormonales basales,

así como a los 15, 30, 60, 90 y 120 minutos después de la infusión del bolo. Las muestras recogidas fueron depositadas en tubos heparinizados y centrifugadas a 3,500 revoluciones por minuto (rpm) durante 10 minutos a 25°C; el plasma resultante se conservó a 4°C para la realización de las determinaciones de prolactina en las siguientes 24 horas. En caso de que esto no fuera posible, las muestras se conservaron a -20°C hasta su posterior procesamiento.

Determinaciones hormonales. Las determinaciones hormonales se realizaron mediante un método de radioinmunoanálisis de doble anticuerpo en la Sección de Hormonas del Servicio de Laboratorio Clínico del Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras".

Interpretación de los resultados. La respuesta a la administración del bolo del fármaco se consideró como positiva ante un incremento pico de 2 veces (o más) de los valores basales de la hormona, o lo que es lo mismo, del 100% (o más).

Análisis estadístico-matemático. Se registraron los porcentajes de respuestas positivas en cada grupo de pacientes. Se evaluó la significación estadística de las diferencias entre los porcentajes de respuestas positivas observados en los grupos de estudios.²¹

Se estimaron las características operacionales (tasas de Verdaderos Positivos, Verdaderos Negativos y Falsos Positivos) de los protocolos de estimulación en los escenarios siguientes: 1) Tumorales vs Controles; 2) No Tumorales vs. Controles; y 3) Tumorales vs. No Tumorales. Se construyeron las curvas ROC correspondientes. Se calcularon las áreas bajo las curvas ROC construidas. La exactitud diagnóstica del protocolo se estimó del área bajo la curva.¹³

Los resultados observados con la serie de estudio se contrastaron con los anotados en la literatura internacional (Anexo I).

En cualquier caso, los resultados se denominaron como estadísticamente significativos si su probabilidad de ocurrencia fue menor de un 5%.²²

Resultados

En el cuadro III se presentan las respuestas observadas después de la estimulación farmacológica de la liberación de prolactina en los distintos grupos de estudios. El porcentaje de respuestas positivas registradas con uno u otro fármaco fue idéntico en cualquier grupo.

La figura 1 muestra las características operacionales de las pruebas de estimulación farmacológica de la liberación de prolactina, después de evaluar las respuestas observadas en las mujeres normoprolactinémicas (grupo I) y aquéllas hiperprolactinémicas con signos radiográficos de tumor hipofisario (grupo II). Se presentan, además, las características operacionales estimadas según los resultados reportados en la literatura internacional (cuadro I). En las condiciones locales, el protocolo de estimulación con TRH tuvo un comportamiento inferior al descrito en la literatura internacional [A_{ROC} (serie de estudio) = 0.808 ± 0.185 vs. A_{ROC} (literatura internacional) = 0.975 ± 0.015; $p < 0.05$]. Ninguno de los protocolos fue superior al otro en su capacidad discriminatoria (figura 1A). Esto concuerda con los resultados anotados en la literatura internacional, los que mostraron un

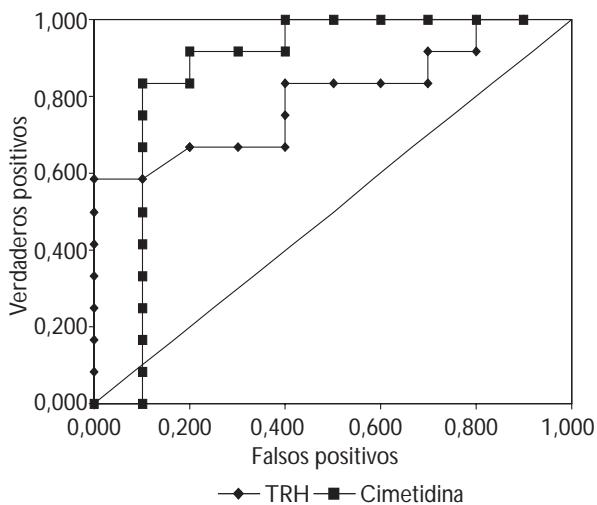
Cuadro III. Resultados observados después de la estimulación farmacológica de la liberación de prolactina. Se muestran las respuestas positivas observadas después de la administración del fármaco, y [entre corchetes] el porcentaje que representa respecto del grupo de estudio.

Grupo	Agente farmacológico	TRH	Cimetidina
Normoprolactinémicas	8/10 [80.0%]	9/10 ⁺ [90.0%]	
Hiperprolactinémicas tumorales	4/12 [33.3%]	2/12 ⁺ [16.7%]	
Hiperprolactinémicas no tumorales	5/13 [38.5%]	6/13 ⁺ [46.1%]	

[†] $p > 0.05$ (Test de McNemar)

Fuente: Serie de estudio.

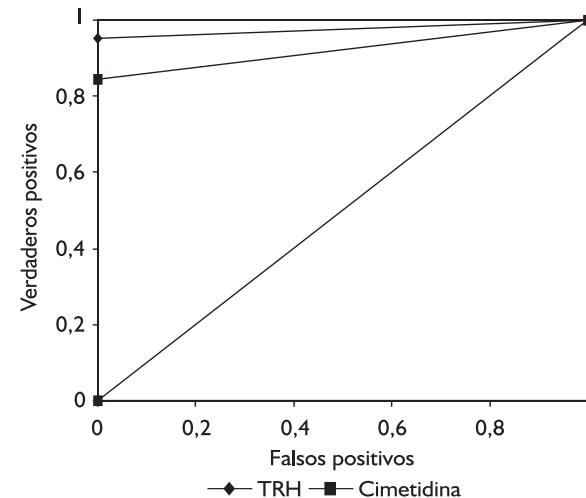
A. Resultados observados en la serie de estudio.



$$A_{ROC}(\text{TRH}) = 0.808 \pm 0.185 [0.622 - 0.993]$$

$$A_{ROC}(\text{Cimetidina}) = 0.867 \pm 0.190 [0.676 - 1.000]$$

B. Resultados reportados en la literatura internacional.



$$A_{ROC}(\text{TRH}) = 0.975 \pm 0.015 [0.960 - 0.990]$$

$$A_{ROC}(\text{Cimetidina}) = 0.923 \pm 0.064 [0.859 - 0.987]$$

Figura 1. Utilidad diagnóstica de las pruebas de estimulación farmacológica de la prolactina. Discriminación de los estados normoprolactinémicos respecto de los hiperprolactinémicos asociados a signos radiográficos de tumor hipofisario.

comportamiento idéntico de los dos fármacos (*figura 1B*).

En la *figura 2* se muestran las características operacionales de las pruebas de estimulación farmacológica de la liberación de la prolactina, después de evaluar las respuestas observadas en las mujeres normoprolactinémicas (grupo I) y aquéllas hiperprolactinémicas en las que no se pudo detectar un tumor hipofisario (grupo III). Se presentan, además, las características operacionales estimadas según los resultados reportados en la literatura internacional (*cuadro I*). Ambos protocolos mostraron un rendimiento inferior al documentado en la literatura internacional [*TRH*: A_{ROC} (serie de estudio) = 0.734 ± 0.207 vs. A_{ROC} (literatura internacional) = 0.865 ± 0.057; $p < 0.05$; *cimetidina*: A_{ROC} (serie de estudio) = 0.727 ± 0.232 vs. A_{ROC} (literatura internacional) = 0.875 ± 0.110; $p < 0.05$]. Ambos protocolos se comportaron idénticamente en su capacidad discriminatoria (*figura 2A*), en concordancia con lo anotado en la literatura revisada (*figura 2B*).

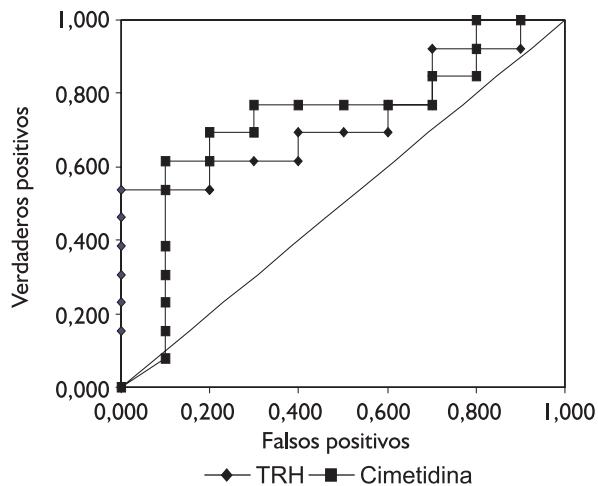
En la *figura 3* se muestran las características operacionales de las pruebas de estimulación farmacológica de la liberación de prolactina, después de evaluar las respuestas observadas en mujeres hiperprolactinémicas con grupo II o sin grupo III signos radiográficos de tumor hipofisario. El rendimiento de ambos protocolos fue similar al descrito en la literatura internacional [*TRH*: A_{ROC} (serie de estudio) = 0.571 ± 0.237 vs. A_{ROC} (literatura internacional) = 0.611 ± 0.072; $p > 0.05$; *cimetidina*: A_{ROC} (serie de estudio) = 0.621 ± 0.241 vs. A_{ROC} (literatura internacional) = 0.548 ± 0.154; $p > 0.05$]. Ninguno de los agentes pudo discriminar entre los estados hiperprolactinémicos en comparación (*figura 3A*). Hallazgos similares se han reportado en la literatura consultada (*figura 3B*).

195

Discusión

En las condiciones definidas localmente, ningún protocolo fue superior al otro en su capacidad discriminatoria. Estos hallazgos fueron confirmados

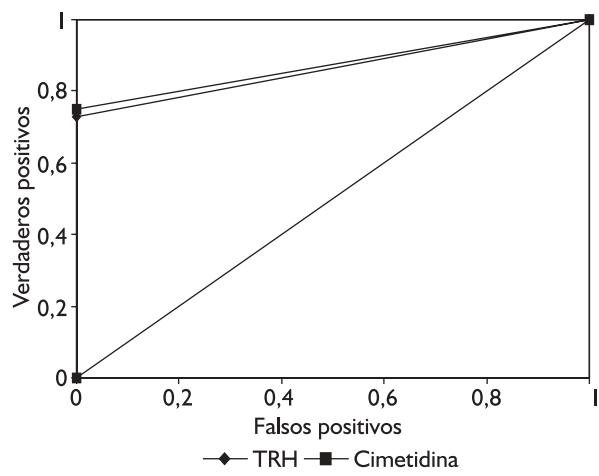
A. Resultados observados en la serie de estudio.



$$A_{ROC}(\text{TRH}) = 0.734 \pm 0.207 [0.527 - 0.941]$$

$$A_{ROC}(\text{Cimetidina}) = 0.727 \pm 0.232 [0.495 - 0.956]$$

B. Resultados reportados en la literatura internacional.



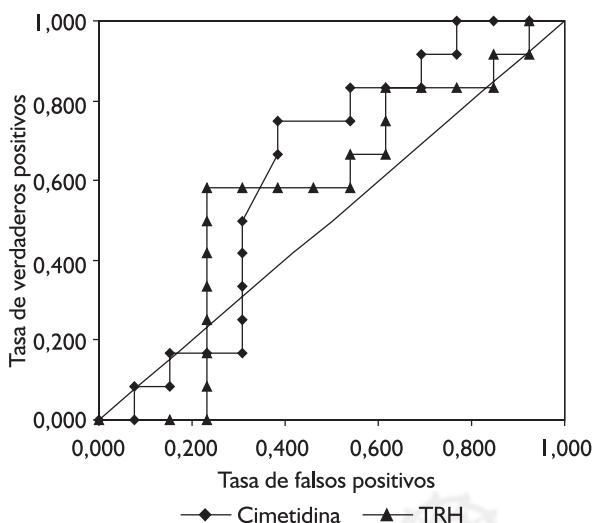
$$A_{ROC}(\text{TRH}) = 0.865 \pm 0.057 [0.807 - 0.923]$$

$$A_{ROC}(\text{Cimetidina}) = 0.875 \pm 0.110 [0.765 - 0.985]$$

Figura 2. Utilidad diagnóstica de las pruebas de estimulación farmacológica de la prolactina. Discriminación de los estados normoprolactinémicos respecto de los hiperprolactinémicos sin signos radiográficos de tumor hipofisario.

196

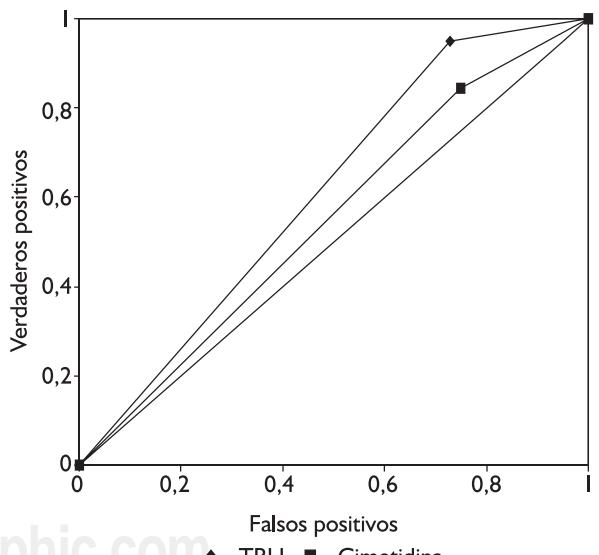
A. Resultados observados en la serie de estudio.



$$A_{ROC}(\text{TRH}) = 0.571 \pm 0.237 [0.333 - 0.808]$$

$$A_{ROC}(\text{Cimetidina}) = 0.621 \pm 0.241 [0.381 - 0.863]$$

B. Resultados reportados en la literatura internacional.



$$A_{ROC}(\text{TRH}) = 0.611 \pm 0.072 [0.539 - 0.683]$$

$$A_{ROC}(\text{Cimetidina}) = 0.548 \pm 0.154 [0.393 - 0.702]$$

Figura 3. Utilidad diagnóstica de las pruebas de estimulación farmacológica de la prolactina. Discriminación de los estados hiperprolactinémicos en ausencia/presencia de signos radiográficos de tumor hipofisario.

después del escrutinio de los resultados documentados en la literatura internacional.

¿Cómo se pueden explicar estos resultados? En lo que toca a las mujeres normoprolactinémicas, aparentemente sanas, sin signos radiográficos de tumor hipofisario, cabe esperar fallas en la respuesta de la prolactina después de la estimulación farmacológica (o lo que es lo mismo, fallas en la especificidad del protocolo farmacológico). La ingestión de alcohol, el tabaquismo, o incluso las condiciones ambientales que rodean la prueba (la propia invasividad de la cateterización venosa temporal, las repetidas extracciones de sangre, la natural aprensión que el proceder puede causar en la paciente) pueden constituirse en factores que afecten la especificidad de la prueba.²³

La hiperprolactinemia tumoral es una categoría diagnóstica que reúne a las pacientes en las cuales concurren incremento de los niveles basales de prolactina junto con signos radiográficos de tumor hipofisario. Aun cuando cabría esperar que una proporción mayoritaria de tales pacientes falle en responder a la estimulación farmacológica con una u otra droga, como ha sido postulado históricamente, ¿cómo explicar que entre 5 y 35% de las mujeres en esta categoría responde al fármaco con un incremento en los valores basales de prolactina, a juzgar de la evidencia reunida?

En primer lugar, la propia clasificación de los adenomas hipofisarios puede ser ambigua. Existe consenso en que las cifras séricas de prolactina > 150 ng/mL son patognomónicas de un prolactinoma,²⁴ pero puede que estos tumores estén asociados a valores de prolactina sérica entre 100-150 ng/mL, situación que tal vez sea más frecuente en su presentación clínica. Por otro lado, todo adenoma hipofisario no es forzosamente un prolactinoma. Aunque los prolactinomas constituyen 30-40% de todos los adenomas hipofisarios,²⁵ todavía existen otros tumores hipofisarios productores de hormonas que son diferentes de los prolactinomas,²⁶⁻²⁸ e incluso adenomas silentes o no funcionantes.^{29,30} En contraste con el comportamiento

de los prolactinomas, estos otros tumores sí son capaces de responder a la estimulación con diferentes fármacos con incremento de los valores basales de prolactina.²⁸⁻³⁰ Por lo tanto, una respuesta positiva a la manipulación farmacológica puede que sea un carácter propio de otros tumores diferentes del prolactinoma, en vez de una falla de la sensibilidad de la prueba. Desafortunadamente, hasta la fecha no existe un marcador diagnóstico independiente del tipo de adenoma hipofisario, más allá de las cifras basales de prolactina y la respuesta a la manipulación farmacológica, que no sea el examen histoquímico de la masa hipofisaria removida en el acto quirúrgico, opción cada vez más reducida ante el éxito de las terapias medicamentosas con agonistas dopamínergicos.^{30,31}

Finalmente, en lo que respecta a la hiperprolactinemia no tumoral (o idiopática, como suele denominarse también): el diagnóstico de tal condición es por exclusión, cuando se ha desecharido la presencia de un adenoma hipofisario después de la conducción de protocolos imagenológicos específicos en mujeres con cifras séricas de prolactina moderadamente elevadas.³² Esta categoría clínica pudiera ser bastante heterogénea, y acomodar enfermedades que involucran tanto a las estructuras suprahipofisarias,^{20,32} como a los adenomas invisibles radiográficamente, pero que se muestran bioquímicamente activos por una producción incrementada de prolactina.³³ Esta heterogeneidad forzosamente debe traducirse en una falla de la especificidad de la prueba: no todas las mujeres hiperprolactinémicas sin signos radiográficos de tumor hipofisario responderán a la estimulación farmacológica con un promotor de la liberación de prolactina. En el mejor de los casos, la probabilidad de que una de tales pacientes responda a la estimulación farmacológica puede ser de 50-60%,³³ como se observó en la presente serie de estudio. Posiblemente estas hayan sido las razones por las que algunos investigadores, desalentados con la pobre capacidad discriminatoria de los protocolos de estimulación farmacológica de la liberación de

prolactina, han propugnado el abandono de tales protocolos.¹⁰ Tal vez se haya exigido de la prueba farmacológica unas características operacionales que nunca hubiera podido satisfacer, dada la heterogeneidad de las poblaciones a discriminar.

¿Quiere esto decir que hay que renunciar definitivamente a estas pruebas? Ciertamente que no. La utilidad diagnóstica de las pruebas de estimulación farmacológica de prolactina ha sido reivindicada recientemente por autores que las han empleado en el diagnóstico diferencial de diferentes clases de tumores hipofisarios.^{21,29} Por otro lado, la constatación de una respuesta negativa a la estimulación con uno de los fármacos propuestos en una mujer hiperprolactinémica sin signos radiográficos de tumor hipofisario no debe asumirse como una falla de la especificidad de la prueba, sino que debe servir de estímulo para un monitoreo más estrecho. A juzgar por los resultados constatados después del seguimiento durante tres años de una cohorte de mujeres hiperprolactinémicas sin signos radiográficos de tumor hipofisario, la probabilidad de desarrollar un prolactinoma al final del periodo de observación fue de 35.0%.³³ Esto es, la tercera parte de las mujeres hiperprolactinémicas con un estudio imagenológico negativo desarrollará un prolactinoma en cualquier momento de los siguientes tres años de evolución.

Conclusiones

Las pruebas de estimulación de la liberación de prolactina son herramientas diagnósticas establecidas en la práctica de la endocrinología clínica. La utilidad diagnóstica de tales pruebas depende de la población de pacientes en las que se apliquen y de los objetivos del investigador. La hiperprolactinemia tumoral y la hiperprolactinemia idiopática (léase no tumoral) son categorías clínicas heterogéneas per se y, por consiguiente, no se espera que una prueba farmacológicamente discrimine en forma correcta entre estas subpoblaciones de pacientes. La interpretación de los resultados de la prue-

ba farmacológica debe hacerse casuísticamente, teniendo en cuenta la cuantía de las cifras séricas de la prolactina, la evolución natural de la hiperprolactinemia, y los resultados de los estudios imagenológicos.

Referencias

- Tolis G, Goldstein M, Friesen HG. Functional evaluation of prolactin secretion in patients with hypothalamic-pituitary disorders. *J Clin Invest* 1973; 52: 783-788.
- Jacobs LS et al. Prolactin response to thyrotropin releasing hormone in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36: 1069-1071.
- McCallum RW et al. Metoclopramide stimulates prolactin secretion in man. *J Clin Endocrinol* 1976; 42: 1148-1152.
- Carlson HE, Ippoliti AF. Cimetidine, an antihistamine, stimulates prolactin secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 367-370.
- Segrestaa JM, Guris J, Lefaucheur C, Orriere P. Role of histaminergic H1 and H2 receptors in prolactin release in humans. *Pathol Biol* 1982; 30: 715-718.
- Massara MD et al. Tests of prolactin secretion in the diagnosis of hyperprolactinemic states: Nomifensine and domperidone. *Fertil Steril* 1981; 35: 149-54.
- Leong DA, Frawley LS, Neill JL. Neuroendocrine control of prolactin secretion. *Ann Rev Physiol* 1983; 45: 109-127.
- Assies AP et al. The value of an intravenous TRH test for the diagnosis of tumoural prolactinemia. *Acta Endocrinol* 1980; 94: 439-449.
- Klijn MD et al. The value of thyrotropin-releasing hormone test in patients with prolactin-secreting pituitary tumors and suprasellar non-pituitary tumors. *Fertil Steril* 1981; 35: 155-161.
- Faglia G. The clinical impact of the thyrotropin-releasing hormone test. *Thyroid* 1998; 8: 903-908.
- Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med* 1978; 8(4): 283-298.
- Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a Receiver Operating Characteristics (ROC) Curve. *Radiology* 1982; 143: 29-36.
- Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988; 240: 1285-1293.
- Zweig MH, Campbell G. Receiver operating curve (ROC) plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993; 39: 561-577.
- Gonzalez-Villapando C, Szabo M, Frohman L. Central nervous system-mediated stimulation of prolactin secretion by Cimetidine, a histamine H2-receptor antagonist: Impaired responsiveness in patients with prolactin secreting tumors and idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 1417-1423.
- Scarpignato C, Valentini G, Ceda GP, Bertaccini G. Failure of drugs acting on H2-receptors to modify plasma prolactin levels in pituitary adenomas: evidence for a suprapituitary locus of action. *Int Pharmacopsychiatry* 1981; 16: 79-83.
- Carlson HE, Chang RJ, Meyer NV, Lu KH, Judd HL. Effect of cimetidine on serum prolactin in normal women and patients with hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol* 1981; 15: 491-498.
- Iodice M, Lombardi G, Tommaselli A, Rossi R, Annunziato L, Minozzi M. Agreement of prolactin response to cimetidine and no-

- mifensine in patients with prolactin-secreting tumors and idiopathic hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology* 1982; 35: 333-335.
19. Bacchi MA, Vadora E, Fiaschetti D, Micucci G, Lombardozzi L. Role of H2 receptors in controlling prolactin release. Decreased response to cimetidine in patients with prolactin-secreting adenoma and idiopathic hyperprolactinemia. *Minerva Ginecol* 1984; 36: 293-297.
20. Ferrari C, Rampini P, Benco R, Caldara R, Scarduelli C, Crosignani PG. Functional characterization of hypothalamic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 897-901.
21. Smircic-Duvnjak L, Vizner B, Korsic M, Sekso M, Berkovic M. Diagnostic value of thyrotropin releasing hormone test in 129 patients with suspected tumoral hyperprolactinemia. *Coll Antropol* 2002; 26: 635-640.
22. Martínez CH, Santana PS. *Manual de procedimientos bioestadísticos*. Ciudad Habana: Editorial Ciencias Médicas. 1989.
23. Le Moli R, Endert E, Fliers E, Mulder T, Prummel MF, Romijn JA, Wiersinga WM. Establishment of reference values for endocrine tests. II: Hyperprolactinemia. *Neth J Med* 1999; 55: 71-75.
24. Blackwell RE. Diagnosis and management of prolactinomas. *Fertil Steril* 1985; 43: 5-16.
25. Nabarro JDN. Pituitary prolactinomas: A review. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1982; 17: 129-155.
26. Lipson LG et al. Tissue culture studies on human pituitary tumors: radioimmunoassayable anterior pituitary hormones in the culture medium. *Acta Endocrinol* 1978; 88: 239-249.
27. Melmed Sh. Pituitary tumors secreting growth hormone and prolactin. *Ann Int Med* 1986; 105: 238-253.
28. Horvath E et al. A novel type of pituitary adenoma: Morphological features and clinical correlations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 1111-1119.
29. Liuzzi A, Tassi V, Pirro MT, Zingrillo M, Ghiggi MR, Chiodini I et al. Nonfunctioning adenomas of the pituitary. *Metabolism* 1996; 45 (suppl 1): 80-82.
30. Gsponer J, De Tribolet N, Deruaz JP, Janzer R, Uske A, Mirimannoff RO et al. Diagnosis, treatment, and outcome of pituitary tumors and other abnormal intrasellar masses. Retrospective analysis of 353 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 236-269.
31. Muller EE, Locatelli V, Celli S, Penalva A, Novelli A, Cocchi D. Prolactin-lowering and -releasing drugs. Mechanism of action and therapeutic applications. *Drugs* 1983; 25: 399-432.
32. Martin TL, Kim M, Malarkey WB. The natural history of idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 855-858.
33. Pontiroli AE, Falsetti L. Development of pituitary adenoma in women with hyperprolactinemia: Clinical, endocrine, and radiological characteristics. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288: 515-518.