

Medición De Prolactina: Medicina Basada En La Evidencia

Johanna Paola Diago García, M.D.*

Situación clínica

Un paciente de sexo masculino, de 24 años, con antecedente de retardo mental leve y epilepsia tratada con carbamacepina, ingresó al Servicio de Urgencias del Hospital Universitario San Vicente de Paul por convulsiones tónico-clónicas generalizadas y agresividad. Fue valorado por Neurología, que consideró que no presentaba convulsiones sino pseudocrisis, y por esto solicita evaluación a Psiquiatría. Al observar las crisis del paciente fue difícil establecer clínicamente el diagnóstico diferencial, por lo cual se considera la posibilidad de pedir concentraciones séricas de prolactina. Sin embargo, no había claridad sobre la utilidad de la prueba y la interpretación de los resultados obtenidos y se plantearon las siguientes preguntas:

- ¿Es útil la medición de las concentraciones de prolactina para hacer un diagnóstico diferencial entre crisis convulsiva y pseudocrisis?
- ¿Cuáles son los valores de prolactina que permiten hacer el diagnóstico diferencial?

Búsqueda en la literatura médica

Se realizó una búsqueda en MEDLINE, base de datos disponible en la Biblioteca Médica de la Universidad, desde 1993 hasta octubre de 2002. Las combinaciones de palabras clave fueron «*prolactin*» and «*seizure*» y «*prolactin*» and «*epilepsy*». Se hallaron 175 artículos de los cuales ocho estaban relacionados con las preguntas (1),(2),(3),(4),(5),(6),(7),(8). De éstos se descartó uno por ser de revisión (1); dos, por ser estudios en niños (5),(8); uno, por ser reporte de un caso (7), y uno, porque era una serie de casos (6). Entonces, se escogieron tres artículos (3),(4),(9), de los cuales sólo se pudo encontrar uno en texto completo (9) que fue analizado para contestar las preguntas.

Análisis crítico del artículo

Se hizo análisis crítico del artículo de acuerdo con la sección «Cómo utilizar un artículo sobre un examen diagnóstico» de las «Guías para usua-

*Residente de primer año de psiquiatría-UDEA, Medellín.

rios de la literatura médica», publicadas en JAMA en 1997 (10).

Título: «Peripheral WBC Count and Serum Prolactin Level in Various Seizure Types and Nonepileptic Events». *Autores:* A. K. Shah, N. Shein, D. Fuerst, R. Yangala, J. Shah y C. Watson. *Afiliaciones:* departamentos de Psiquiatría y Neurología, Universidad Estatal de Wayne, Detroit Medical Center (Michigan, USA). *Revista:* *Epilepsia*. *Fecha:* noviembre de 2001. *Volumen:* 42. *Número:* 11. *Páginas:* 1472-1475.

Antecedentes de la investigación

La prolactina había sido utilizada como prueba para el diagnóstico diferencial entre convulsiones y pseudocrisis, pero algunos han cuestionado su utilidad. Además, se cree que las convulsiones pueden producir leucocitosis, pero los autores desconocen la existencia de estudios prospectivos al respecto.

Objetivos

- Analizar los efectos de diferentes tipos de convulsiones y eventos no epilépticos sobre las concentraciones de prolactina y recuento de leucocitos.
- Analizar los efectos de la duración de la convulsión y el lapso en la recolección de la muestra sobre las concentraciones de prolactina y el recuento de leucocitos.

¿Son válidos los resultados del estudio? Para responder esta pregunta se deben revisar la sección de métodos.

Métodos

Se tomaron como sujetos de estudio pacientes que ingresaron en la Unidad de Monitorización de la Epilepsia (EMU) del Harper University Hospital, y se les realizó electroencefalograma y monitorización por video de 24 horas. Cada evento fue clasificado de acuerdo con los criterios de la Liga Internacional contra la Epilepsia.

Se tomaron muestras séricas en el momento de la admisión a la EMU para determinar las concentraciones basales de prolactina y de glóbulos blancos, y también se obtuvieron muestras séricas inmediatamente después de una crisis. Se consideraron anormales las cifras de prolactina que superaban dos veces la cifra basal y un recuento de leucocitos que excedían el límite superior del rango normal ($>10.500/\text{dl}$).

La duración de la crisis fue medida con electroencefalograma y video. También se registró el lapso transcurrido entre el evento y la recolección de la muestra de sangre, para evaluar el efecto sobre el recuento de leucocitos. Se excluyeron los pacientes con crisis menores de diez segundos de duración y mayores de 120 minutos en la toma de muestra.

Se escogió un patrón de referencia apropiado (electroencefalograma y monitorización con video), que se aplicó en la totalidad de los pacientes, para determinar la presencia de crisis convulsivas.

Los resultados del patrón de referencia y los de las pruebas en

estudio fueron evaluados de forma independiente, pero los investigadores no indicaron explícitamente en el artículo si los exámenes se interpretarían ciegamente. Las pruebas sanguíneas se hicieron antes y después de las crisis y posiblemente sus resultados son independientes del método de referencia. Sin embargo, si los que lo interpretaron lo hicieron después de conocer las concentraciones séricas de prolactina y de leucocitos, se pudieron introducir sesgos. Esto cuestiona la validez del estudio.

La muestra de pacientes del estudio era similar a quienes se aplicaría en la práctica clínica, pero no se describe la forma como se seleccionó el tamaño de la muestra. Los resultados de los exámenes de prolactina y de leucocitos no influyeron en la decisión de hacer el patrón de referencia, pues éste se realizó en todos los pacientes. No se describió el tratamiento que ellos estaban recibiendo, ni el grado de entrenamiento o de estandarización de quienes interpretaron los resultados del modelo de referencia.

¿Cuáles fueron los resultados del estudio? Para responder a esta pregunta se debe revisar la sección de «Resultados».

Se estudiaron 340 eventos en 89 pacientes, de los cuales 102 se clasificaron como pseudocrisis (convulsivos); 38, como crisis parciales simples; 109, como crisis parciales complejas, y 109, como crisis tónico-clónicas generalizadas. De estos eventos, sólo 174 tenían concentraciones de prolactina antes y

después de la crisis, y disponían de recuentos de leucocitos basales y poscrisis. Estos 174 eventos se analizaron en el estudio.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo transcurrido desde la crisis y la recolección de la muestra de sangre entre los cuatro grupos ($p > 0,31$). Se consideró anormal un incremento en la concentración de prolactina poscrisis mayor del doble del basal. De acuerdo con lo anterior, el 47% de los pacientes con convulsión tónico-clónica generalizada, el 34% de las crisis parciales complejas y 11% de las crisis parciales simples tuvieron cantidades anormales. Mientras que sólo el 2% de las pseudocrisis mostró elevación. De este modo, se encontró una relación significativa entre el tipo de convulsión y las concentraciones de prolactina anormales ($\chi^2_{3gl} = 31,8$, $p < 0,01$).

Si se consideran las concentraciones absolutas de prolactina, sin tener en cuenta las basales, la mayoría de los pacientes las tenía por encima del rango normal ($>18,1 \text{ ng/ml}$) después de crisis parciales, complejas y generalizadas. Los porcentajes fueron de 55% para crisis parciales simples, 66% para crisis parciales complejas y 86% de las tónico-clónicas generalizadas. Sin embargo, 14% de los pacientes con pseudocrisis aumentó sus concentraciones de prolactina sérica.

Al revisar los datos sobre concentraciones de prolactina basales, el 5% de las pseudocrisis, el 10% de las crisis parciales sim-

ples, el 33% de las crisis parciales complejas y el 16% de las tónico-clónicas generalizadas tenían cantidades séricas de prolactina elevadas.

Los leucocitos se incrementaron en 36% de las crisis tónico-clónicas generalizadas y en el 7% de las crisis parciales complejas. Dichos porcentajes no sufrieron variación en las crisis parciales simples o en las pseudocrisis. Además, se encontró una relación significativa entre el tipo de convulsión y el aumento en los leucocitos ($\chi^2_{3gl} = 37,65$, $p < 0,01$).

Hubo una asociación significativa entre el tipo de convulsión y la duración de la crisis ($F = 10,4$, $p < 0,01$). Las pseudocrisis tenían un promedio de duración mayor (318 s) que las crisis parciales simples, las parciales complejas y las tónico-clónicas generalizadas (63 s, 98 s y 116 s, respectivamente). Había una relación directamente proporcional entre la duración de la crisis tónico-clónicas generalizadas y la elevación de los leucocitos ($p < 0,05$). Los otros eventos no mostraron asociación.

Los autores no presentaron los cocientes de probabilidad (CP), los valores de sensibilidad o los de especificidad de los resultados de los exámenes, pero se incluyeron los datos necesarios para su cálculo. No obstante, éste se hizo para la prueba de prolactina, pues es la relacionada con la pregunta clínica.

En crisis parciales simples se encontró una sensibilidad para la

prueba de prolactina del 11% y una especificidad del 98%, es decir, el 11% de los sujetos con crisis parcial simple tenía la prueba positiva y el 98% de los sujetos con pseudocrisis la tenía negativa. El valor predictivo positivo fue de 75% y el valor predictivo negativo, del 69%, lo cual se interpreta así: si la prueba es positiva, la probabilidad de que el paciente tenga una crisis es del 75%, y si es negativa, la probabilidad de que el paciente tenga una pseudocrisis es del 69%. Sin embargo, los valores predictivos dependen de la probabilidad pretest del fenómeno; pues si ésta es baja, disminuyen, y si es alta, aumentan. Para saber hasta qué punto un resultado determinado de un examen aumentará o disminuirá la probabilidad pretest se calcula el cociente de probabilidad (CP), en este caso fue de 5.5, lo cual muestra que si las concentraciones de prolactina son anormales, se aumenta moderadamente la probabilidad de que la persona tenga una crisis. A partir de este CP y calculando una probabilidad pretest (probabilidad de que el paciente tenga la crisis parcial simple antes de que se realice la prueba) del 50%, se encontró un valor predictivo positivo del 85%.

En crisis parciales complejas se encontró una sensibilidad para la prueba de prolactina del 34% y una especificidad del 98%, es decir, el 34% de los sujetos con crisis parciales complejas tenía la prueba positiva y el 98% de los sujetos con pseudocrisis la tenía negativa. El valor predictivo positivo fue de

95% y el valor predictivo negativo, del 59%, lo cual se interpreta así: si la prueba es positiva, la probabilidad de que el paciente tenga una crisis es del 95%, y si es negativa, del 59%. Con una probabilidad pretest del 50%, el valor predictivo positivo será de 94%, que nos dice que si la prueba da positiva la probabilidad de crisis parcial compleja es del 94%. El CP es de 17, que muestra que la prueba genera cambios amplios y concluyentes desde la probabilidad pretest hasta la posttest.

En crisis tónico-clónicas generalizadas se encontró una sensibilidad para la prueba del 47% y una especificidad del 98%, es decir, el 47% de los sujetos con crisis tónico-clónicas generalizadas tenía la prueba positiva y el 98% de los sujetos con pseudocrisis la tenía negativa. El valor predictivo positivo fue de 94% y el valor predictivo negativo, del 74%, lo cual se interpreta así: si la prueba es positiva, la probabilidad de que el paciente tenga una crisis es del 94%, y si es negativa, del 74%. Si calculamos una probabilidad pretest del 50%, el valor predictivo positivo será de 96%, lo que indica que si la prueba da positiva la probabilidad de crisis tónico-clónicas generalizadas es del 96%. El CP es de 23,5, que muestra que la prueba genera cambios amplios y concluyentes desde la probabilidad pretest hasta la posttest.

¿Me ayudarán los resultados del estudio en la asistencia de mis pacientes?

El examen de prolactina está disponible en nuestro medio y puede ser útil en los pacientes en quienes se tengan dudas con respecto a la presencia de crisis y pseudocrisis, para confirmar la presencia de crisis parciales complejas y tónico-clónicas generalizadas si su resultado es positivo. Si el resultado es negativo, no se puede asegurar que el paciente tenga una pseudocrisis.

Conclusiones

El artículo revisado muestra las siguientes ventajas: utiliza un buen método de referencia, describe la prueba y aplica ese método a las pruebas en estudio y a la totalidad de los pacientes analizados. También deja ver las siguientes debilidades que disminuyen la validez del estudio: no describen de forma detallada la escogencia de la muestra, ni la población estudiada; no se nos informa acerca del entrenamiento para la aplicación del método de referencia y el espectro de los pacientes evaluados, y no es claro si los que lo interpretaron desconocían el resultado de las pruebas.

La medición de prolactina resultó útil para diferenciar convulsiones de pseudocrisis, si se toman muestras basales e inmediatamente poscrisis y se considera positiva al aumentar a más del doble las concentraciones séricas basales de la hormona. Los valores predictivos positivos de la prueba en la detección de crisis tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales complejas resultaron buenos en un

96% y un 94%, respectivamente (con una probabilidad pretest del 50%), lo cual sugiere que al resultar positiva la prueba tiene una gran probabilidad de diagnosticar la convulsión; situación que no podemos descartar en caso de ser negativa. En los otros tipos de crisis convulsiva los datos no fueron muy concluyentes. Si la prueba se hace sin tener en cuenta las concentraciones basales de la hormona, tiene poca utilidad. El recuento de leucocitos no resultó ser de utilidad como prueba diagnóstica para confirmar o descartar la presencia de crisis.

A pesar de las limitaciones metodológicas del estudio, puede ser recomendable la prueba en aquellos casos con dificultades para hacer el diagnóstico diferencial entre crisis convulsiva y pseudocrisis. Se recuerda que tiene muy altos valores predictivos positivos para crisis tónico-clónicas generalizadas y para crisis parciales complejas; pero valores predictivos negativos bajos en estas últimas. Es decir, confirman el diagnóstico de crisis, pero si son negativos, no se puede decir que el paciente tenga pseudocrisis. Para crisis parciales simples mostró poca utilidad.

Es aconsejable la realización de futuros estudios, de ser posible en nuestra área, con cegamiento de los evaluadores, una descripción clínica de los pacientes y la determinación de un tamaño de muestra adecuado, con el fin de confirmar los hallazgos de este estudio y recomendar la prueba con mayores datos.

Bibliografía

1. Cragar D. A review of diagnostic techniques in the differential diagnosis of epileptic and nonepileptic seizures. *Neuropsychol Rev* 2002;12(1):31-4.
2. Lusic I, Pintaric I, Hozo I, Boic L, Capkun V. Serum prolactin levels after seizure and syncopal attacks. *Seizure* 1999; 8(4):2-18.
3. Tumani H, Otto M, Gefeller O, Wiltfang J, Herrendorf G, Mogge S, et al. Kinetics of serum neuron-specific enolase and prolactin in patients after single epileptic seizures. *Epilepsia* 1999;40(6):42-8.
4. Alving J. Serum prolactin levels are elevated also after pseudo-epileptic seizures. *Seizure* 1998;7(2):85-9.
5. Fein JA, Lavelle JM, Clancy RR. Using age-appropriate prolactin levels to diagnose children with seizures in the emergency department. *Acad Emerg Med* 1997;4(3):202-5.
6. Malkowicz DE, Legido A, Jackel RA, Sussman NM, Eskin BA, Harner RN. Prolactin secretion following repetitive seizures. *Neurology* 2003; 45(3 Pt 1):448-52.
7. Meierkord H, Shorvon S, Lightman SL. Plasma concentrations of prolactin, noradrenaline, vasopressin and oxytocin during and after a prolonged epileptic seizure. *Acta Neurol Scand* 1994;98(2):73-7.
8. Singh UK, Jana UK. Plasma prolactin in epilepsy and pseudoseizures. *Indian Pediatr* 1994;31(6):667-9.
9. Shah AK, Shein N, Fuerst D, Yangala R, Shah J, Watson C. Peripheral WBC count and serum prolactin level in various seizure types and nonepileptic events. *Epilepsia* 2001;42(11):1472-5.
10. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Guías para usuarios de la literatura médica. Cómo utilizar un artículo sobre un examen diagnóstico. *JAMA* (ed. esp.) 1997:41-50.