

11237

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"**

100

**INCIDENCIA, CARACTERISTICAS
CLINICAS, ETIOLOGIA Y TRATAMIENTO
DE HIPERPROLACTINEMIA EN PACIENTES
PEDIATRICOS.
EXPERIENCIA DE 15 AÑOS EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO**

TESIS DE POSGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

PRESENTA:

DRA. ROSA CARMEN MARTINEZ JUAREZ

TUTORES:

**DR. LUIS MIGUEL DORANTES ALVAREZ
DRA. GUADALUPE NAYELY GARIBAY NIETO**



MEXICO, D. F.

NOVIEMBRE 2000

11237



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GOMEZ"

**INCIDENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ETIOLOGÍA Y
TRATAMIENTO DE HIPERPROLACTINEMIA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS.
EXPERIENCIA DE 15 AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO.**

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA
PRESENTA:

DRA. ROSA CARMEN MARTINEZ JUAREZ

TUTORES: DR. LUIS MIGUEL DORANTES ALVAREZ
DRA. GUADALUPE NAYELY GARIBAY NIETO

MÉXICO, D. F.

NOVIEMBRE 2000

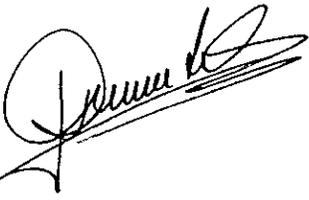
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GOMEZ"**

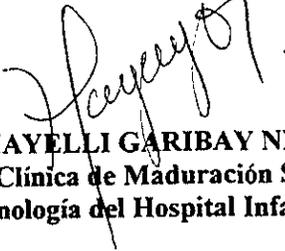
**INCIDENCIA, CARACTERÍSTICAS CLINICAS, ETIOLOGÍA Y
TRATAMIENTO DE HIPERPROLACTINEMIA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS.
EXPERIENCIA DE 15 AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO.**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD
EN PEDIATRÍA
PRESENTA:**

DRA. ROSA CARMEN MARTINEZ JUAREZ

ASESORES:


DR. LUIS MIGUEL DORANTES ALVAREZ
Jefe del Servicio de Endocrinología
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"


DRA. GUADALUPE NAYELLI GARIBAY NIETO
Médico Adscrito a la Clínica de Maduración Sexual del
Departamento de Endocrinología del Hospital Infantil de México

DEDICATORIA

A mi hijo, por quien me he esforzado para ser mejor cada día.

A mi esposo, por su apoyo incondicional.

A mis padres, porque sin ellos no sería quien soy.

A los niños del Hospital Infantil de México que ya no están con nosotros, pero los llevamos en el corazón.

INDICE

DEDICATORIA.....	3
INDICE.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
MARCO TEORICO.....	18
JUSTIFICACIÓN.....	19
OBJETIVOS.....	20
MATERIAL Y METODOS.....	21
DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA.....	22
RESULTADOS.....	26
DISCUSIÓN.....	30
CONCLUSIONES.....	33
ANEXO 1.....	36
ANEXO 2.....	37
BIBLIOGRAFÍA.....	39

INTRODUCCION

HIPOFISIS

La hipófisis es una glándula que se localiza en la fosa craneal anterior y descansa sobre la silla turca . Se divide en adenohipófisis (lóbulo anterior) y neurohipófisis (lóbulo posterior).

La adenohipófisis se conforma de la pars distalis, pars intermedia y pars tuberalis. En la pars distalis se han descrito 3 tipos de células: acidófilas, basófilas y cromóforas, sin embargo, actualmente ya se identifican por lo menos 5 tipos de células basándose en la tinción inmunocitoquímica y en las características ultraestructurales de los gránulos secretorios.[1]

En el cuadro 1 se resumen los tipos de células presentes en la pars distalis de la adenohipófisis y sus productos de secreción. [1]

CUADRO 1

TIPO CELULAR	PRODUCTOS DE SECRECION
SOMATOTROPAS	Hormona de crecimiento* Lactógeno placentario humano
LACTOTROPAS	<u>Prolactina*</u> Polipéptido intestinal vasoactivo
CORTICOTROPAS	Hormona Adrenocorticotrópica (ACTH)* Hormona beta lipotropina (B-LPH) Hormona estimulante de melanocitos (MSH)
TIROTROPAS	Hormona Estimulante del Tiroides (TSH)*
GONADOTROPAS	Hormona Luteinizante (LH)* Hormona estimulante Folicular (FSH)* Dynorfina Péptido atrial natriurético
DESCONOCIDAS	Proteína 7B2 Factor estimulante de aldosterona Factor de crecimiento Inmunoreactividad de bombesina

PROLACTINA

La prolactina es una proteína simple, no glucosilada, de peso molecular aproximado de 23,000 daltons, se secreta por las células lactotropas de la adenohipófisis. Junto con la hormona de crecimiento y el lactógeno humano placentario forma una familia de proteínas que presentan gran similitud estructural, por ésta razón, ésta hormona no se descubrió sino hasta principios de los 70's.

La PRL en la rata es luteotrófica, en peces interviene en la osmoregulación y participa en el metabolismo del calcio del cascarón de pájaros. En humanos, el principal papel de la prolactina es la inducción de la lactancia y el cese de la menstruación en el puerperio. [2] También regula respuestas inmunes humorales y celulares. En los cultivos de linfocitos B se ha demostrado que se requiere prolactina como cofactor en la proliferación de interleucina 2. [3]

Hay al menos 5 tipos de prolactina, incluyendo la prolactina nativa, la prolactina grande, la prolactina gigante, prolactina iso-B y la prolactina glucosilada. Cada una de ellas tiene actividad biológica diferente. [4]

La secreción de prolactina se regula por factores liberadores (PRF) e inhibidores (PIF), los cuales se producen en la eminencia media del hipotálamo y se liberan hacia hipófisis a través del sistema porta hipofisiario. [1]

Los factores liberadores descritos al momento incluyen el factor liberador de tirotrópina (TRH), el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y el péptido histidina-metionina (PHM). [5]

El principal inhibidor fisiológico es la dopamina, la cual se origina en las neuronas tuberoinfundibulares del núcleo arcuato; inhibe la formación de AMPc y la síntesis de fosfoinositol, que se requieren para la secreción de prolactina. Cuando se bloquean los receptores dopaminérgicos hay elevación en los niveles de prolactina.

Otro inhibidor es el péptido asociado a gonadotropina (GAP).

La prolactina se secreta en forma periódica, ocurriendo 13 a 14 picos diariamente, con un intervalo de 93 a 95 minutos. La secreción ocurre durante el sueño no REM. En el postprandio hay elevación mínima en la prolactina, esto se debe a estimulación central por los aminoácidos generados de las proteínas de los alimentos. [5]

Hay variaciones de la concentración de prolactina a través del ciclo menstrual. Se encuentra elevada en el periodo preovulatorio favoreciendo la síntesis de receptores para hormona luteinizante y durante la fase media lútea.

También se encuentra elevada por las mañanas. Se menciona que el estrés, la exploración física y la ingesta de alimentos estimulan la secreción de prolactina.

Por ésta razón se recomienda cuantificar niveles séricos al medio día, antes de la exploración física o en la tarde 1 hora después de los alimentos.[4]

En el embarazo se eleva la prolactina hasta 10 veces su valor normal debido a que los estrógenos estimulan el crecimiento de las células lactotropas (normalmente hay 15-20% de células lactotropas, pero en el embarazo, se incrementan hasta un 70%). [5]

A pesar de esto, los niveles altos de estrógenos inhiben la acción de la prolactina en las mamas, por lo que la lactancia comienza hasta que disminuyen los estrógenos en el posparto.[6] En las primeras 4-6 semanas posparto, la prolactina está elevada y en cada succión del pezón se desencadena una liberación rápida de ésta hormona, con incremento de su síntesis. En las siguientes 4-12 semanas, los niveles disminuyen en forma gradual. Si no se suspende la lactancia, la prolactina persiste elevada, no hay ovulación y continúa la amenorrea.

El estímulo sexual de los pezones también causa una liberación refleja de prolactina que está mediada por vías aferentes que van a través de la médula espinal.[5]

HIPERPROLACTINEMIA

a) DEFINICION

La hiperprolactinemia se define como la elevación de los niveles basales de prolactina por arriba de 2-19 ng/ml en mujeres y 2-12 ng/ml en hombres. [7]

b) INCIDENCIA

La hiperprolactinemia es el trastorno endocrinológico más frecuente del eje hipotálamo hipofisiario que se observa en el 9-17% de las mujeres con trastornos menstruales y es rara en niños y adolescentes.[8, 9, 10] La edad más temprana en que se ha diagnosticado esta entidad es a los 6 años.[9]

Los prolactinomas son los tumores hipofisarios más frecuentes que causan hiperprolactinemia, se presentan en mujeres de 20 a 50 años y son raros en niños. [10]

c) ETIOLOGIA

Hay diversas causas de elevación de la prolactina, entre éstas tenemos a las fisiológicas, que ya se mencionaron anteriormente, las farmacológicas y las patológicas.

La alfametildopa causa hiperprolactinemia por los siguientes mecanismos:

1. Inhibe la enzima descarboxilasa, que convierte la L-dopa en dopamina
2. Actúa como falso neurotransmisor para disminuir la síntesis de dopamina

La reserpina actúa alterando el almacenamiento de catecolaminas hipotalámicas en gránulos secretorios.

Después de 48 a 96 hrs. de haber descontinuado medicamentos bloqueadores de los receptores dopaminérgicos, se observa que la prolactina vuelve a sus valores normales. [5]

Ya que actualmente se ha reconocido al factor liberador de tirotrópina (TRH) como uno de los principales estimulantes de la secreción de prolactina, observamos que en el hipotiroidismo primario o secundario, en el cual el TRH está significativamente elevado, el paciente puede cursar con hiperprolactinemia. [10]

El 73 al 91% de mujeres y 25-57% de hombres que tienen insuficiencia renal crónica terminal cursan con hiperprolactinemia. [5]

Hay una entidad que es la macroprolactinemia que se define como la predominancia de prolactina de alto peso molecular (mayor de 50,000 daltons) y ésta es causa de hiperprolactinemia. [11] Se ha reportado que su frecuencia es de 25% en pacientes con hiperprolactinemia y de 5.8% en la población general. [12] Ocasionalmente hay sintomatología probablemente por disminuir la actividad biológica de la prolactina de alto peso molecular. [12]

Se han observado anticuerpos anticardiolipina en 50% de pacientes embarazadas hiperprolactinélicas con lupus eritematoso sistémico. [3] La hiperprolactinemia también se ha encontrado en enfermedades autoinmunes como tiroiditis autoinmune, enfermedad de Addison, síndrome de Sjögren y lupus eritematoso sistémico. Algunos casos indican que la asociación de prolactina con enfermedades autoinmunes puede ser importante y se ha visto que la bromocriptina, que inhibe la secreción de prolactina, se ha utilizado en el tratamiento de artritis psoriásica, uveítis, síndrome de Reiter, y LES. [13]

De las causas patológicas, el prolactinoma produce más frecuentemente hiperprolactinemia. [10] Los prolactinomas son más comunes en mujeres de 20-50 años y raros en niños y adolescentes. [10] En el cuadro 2 se resumen las causas más frecuentes de hiperprolactinemia.

d) MANIFESTACIONES CLINICAS

En niños y adolescentes los síntomas más frecuentes son cefalea, trastornos visuales, retraso de la pubertad. En adolescentes del sexo femenino se presenta amenorrea primaria. La galactorrea está presente en el 36.2% de los casos. [9]

Si el paciente es prepúber, el crecimiento puede retardarse si el tumor es lo suficientemente grande para comprometer la secreción de hormona de crecimiento. [15] En raras ocasiones origina pubertad precoz.

CAUSAS DE HIPERPROLACTINEMIA

CUADRO 2

FISIOLÓGICAS

- Embarazo
- Lactancia temprana
- Estrés
- Sueño
- Estimulación del pezón
- Ingesta de alimento

FARMACOLÓGICAS

*NEUROLÉPTICOS

- Perfenazina
- Flufenazina
- Torazina
- Promazina
- Trifluoperazina
- Haloperidol
- Clorpromazina
- Promazina
- Fluoperazina

*ANTAGONISTAS DE DOPAMINA

- Fenotiazinas
- Butirofenonas
- Tioxantinas
- Metoclopramida
- Sulpiride
- Respiradona
- Domperidona
- Cimetidina

* AGENTES QUE DEPLETAN LA DOPAMINA

- Alfa metil dopa
- Reserpina

*ANTIDEPRESIVOS

- Amoxapina
- Imipramina
- Amitriptilina

*HORMONAS

- Estrógenos
- Antiandrógenos

*OPIACEOS

*VERAPAMIL

PATOLÓGICAS

* TRASTORNOS HIPOFISIARIOS

- Prolactinomas (micro o macroadenomas)
- Adenomas secretores de hormona de crecimiento y prolactina
- Adenomas cromóforos no funcionales con compresión del tallo hipofisario
- Acromegalia
- Enfermedad de Cushing
- Sección del tallo hipofisario
- Síndrome de silla vacía
- Pseudoprolactinomas (adenomas no funcionales, meningiomas, germinoma intraselar, metástasis que producen sección funcional del tallo).
- Enfermedades infiltrativas (granuloma de células gigantes, sarcoidosis)
- Hipofisitis linfocítica

*ENFERMEDAD HIPOTALAMICA Y DEL TALLO HIPOFISIARIO

- Craneofaringiomas
- Otros tumores (germinoma, tumor del 3er. ventrículo, glioma, hamartoma, metástasis)
- Enfermedades infiltrativas (sarcoidosis, tuberculosis, histiocitosis de células de Langerhans)
- Sección del tallo
- Silla turca vacía
- Anormalidades vasculares, incluyendo aneurisma
- Granuloma eosinofílico
- Irradiación del neuroeje
- Carcinoma metastásico
- Adenomas hipofisarios no secretores
- Pseudo tumor cerebri

*NEUROGENICAS

- Lesiones de tórax (incluyendo herpes zoster)
- Lesiones de médula espinal
- Estimulación de mamas
- Estrés (físico, psicológico)

*OTRAS

- Hipotiroidismo primario
- Insuficiencia renal crónica
- Cirrosis
- Convulsiones
- Pseudociesis
- Insuficiencia adrenal
- Embarazo
- Macroprolactinemia

* IDIOPATICAS

[15,16,8,6]

Otras manifestaciones clínicas que se han encontrado son:

MUJERES

1. Disminución de la libido, infertilidad, insuficiencia de la fase lutea, abortos espontáneos
2. Hirsutismo y acné, asociados a hiperandrogenismo y bajos niveles de estrógenos.
3. Amenorrea primaria
4. Osteopenia, por el prolongado hipoestrogenismo (en 50% de pacientes con hiperprolactinemia)[6]
5. La amenorrea primaria se presentó en 25.4% de los pacientes femeninos, de las cuales, en el 80% la amenorrea fue diagnosticada después de los 12 años. [17]

HOMBRES

1. Infertilidad asociada con disminución de la producción de espermatozoides
2. Ginecomastia, disminución de la libido y energía
3. Disminución de testosterona [18]
4. Pérdida del vello púbico, osteoporosis, pérdida de masa muscular
5. Impotencia [6]

EFECTO DE MASA (MACROADENOMAS)

1. Cefalea
2. Disminución de agudeza visual
3. Neuropatías craneales
4. Hipopituitarismo
5. Crisis de lóbulo temporal
6. Rinorrea de líquido cefalorraquídeo [18]

e) DIAGNOSTICO

❖ HISTORIA CLINICA

Hay que saber diferenciar entre hiperprolactinemia fisiológica, farmacológica, y patológica.

La mayoría de causas fisiológicas se encuentran si se hace una historia clínica detallada y una prueba de embarazo. Se debe hacer ésta última en todas las mujeres en edad reproductiva. Hay muchos casos de mujeres que negaron un probable embarazo, pero que en realidad sí estuvieron embarazadas y la causa de la hiperprolactinemia fue fisiológica (éste punto es muy importante que se investigue, sobre todo en adolescentes, quienes pueden negar contacto sexual.)

La historia clínica nos ayuda a saber algunas causas neurogénicas de la hiperprolactinemia, como el contacto con el tórax a lo largo del dermatoma que inerva los pezones. Esto puede ocurrir en el herpes zoster de la pared torácica, en la actividad sexual o en el levantamiento de pesas.[19]

Hay que buscar causas farmacológicas de hiperprolactinemia, interrogando sobre la administración de medicamentos que interfieren con el metabolismo de la dopamina.

No es aconsejable discontinuar los medicamentos, por ejemplo, en el caso de neurolépticos, ya que existe más riesgo si hay un deterioro psicótico debido a la interrupción de la medicación que la misma hiperprolactinemia.

❖ EXAMENES DE LABORATORIO

Las mediciones de prolactina en suero deben hacerse con base en la sospecha clínica.

La hiperprolactinemia es la elevación de los niveles basales de prolactina por arriba de 2-19 ng/ml en mujeres y 2-12 ng/ml en hombres, pero esto varía de acuerdo a las técnicas de los diferentes laboratorios. [7]

Se ha encontrado que cuando hay niveles de 50 ng/ml hay una incidencia de tumores del 25%, si es de 100ng/ml, la incidencia es de 50% y los que tienen niveles de 200 ng/ml siempre tienen un tumor hipofisario. [4]

En macroadenomas, una prolactina basal mayor de 85 ng/ml tiene especificidad de 100% y sensibilidad de 95% para el diagnóstico de prolactinoma. [7]

Ya que hay muchos factores que pueden elevar la prolactina, está indicado que cuando se tiene un valor alto de la misma, se repita el estudio con el paciente en ayuno.

Si los 2 niveles difieren, podría hacerse una tercera medición en el mismo laboratorio.

Si no hay signos ni síntomas pero tenemos reporte de niveles elevados, puede deberse a la presencia de moléculas de estructura y tamaño anormal, llamada prolactina gigante. [17]

Otras pruebas que se realizan al sospechar de hiperprolactinemia son:

***DILUCIONES SERIADAS DE PROLACTINA:** Debido a que la prolactina es una hormona de estrés y los niveles pueden elevarse con la venopunción, se deben realizar muestras seriadas (basal, a los 15, 30, 45 y 60 minutos). También están indicadas cuando hay niveles de prolactina en los niveles altos y pocos síntomas o signos de hiperprolactinemia (20-30 ng/ml), para descartar causas fisiológicas. [19]

***PRUEBA DE ESTIMULACIÓN CON TRH:** Esta se realiza para diferenciar los adenomas secretores de prolactina de los tumores no secretores que cursan con hiperprolactinemia funcional debido a compresión tumoral e inhibición de la dopamina. [7]

TÉCNICA: Se realiza determinación basal de prolactina sérica y se aplica factor liberador de tirotropina (TRH) 0.2 mg por vía intravenosa en bolo. Posteriormente se toman muestras a los 15, 30, 45 y 60 minutos para valorar la respuesta de la prolactina al TRH.

La respuesta normal puede encontrarse con valores de prolactina hasta 250% sobre la basal después de la estimulación con TRH [34]. En un análisis retrospectivo realizado por Gsponer y cols., [7] se reporta lo siguiente: Si a los 20 minutos la prolactina aumenta menos del 30% se hace diagnóstico de prolactinoma y se descartan tumores hipofisarios no secretores (en el caso de los macroadenomas). Si se trata de microadenomas, el incremento debe ser menor del 50% para el diagnóstico de prolactinoma. Esto se debe a que en los prolactinomas puros hay disminución de los receptores funcionales de TRH.

En los macroadenomas ésta prueba tiene sensibilidad del 86% y especificidad del 100% para el diagnóstico de prolactinomas. En los microadenomas no se ha descrito el valor de esta prueba. [7]

***PRUEBA DE RESPUESTA A BROMOCRIPTINA:**

Después de administrarse 5 mg vía oral de este agonista de la dopamina, se observa reducción de los niveles de prolactina independientemente de la etiología, por lo que no ayuda a hacer el diagnóstico diferencial. Se hace una determinación basal, a los 15, 30, 45 y 60 minutos después de la bromocriptina. [20]

❖ GABINETE

Resulta de ayuda indispensable la realización de una radiografía lateral de cráneo para valorar la evidencia de lesión ocupativa o erosión en la silla turca.

***TOMOGRAFÍA COMPUTADA DE SILLA TURCA.**

En todos los casos en los que se sospeche tumor hipofisario debe realizarse una tomografía de silla turca que nos sirve para confirmar la presencia de masa o tumoración a nivel de la silla turca, aunque la mayoría de las veces los hallazgos no correlacionan con los reportes de la autopsia o la cirugía y por lo tanto no es específica. [21]

Marcovitz y cols. Reportan sensibilidad del 91.9%, especificidad del 25% y certeza de 87.7% para el diagnóstico de prolactinomas. [22]

***RESONANCIA MAGNETICA**

Este es el estudio de elección para el diagnóstico de tumores hipofisarios, puede utilizarse el gadolinio, con el que se refuerza el tumor. [15, 22]

Tiene una sensibilidad aproximada del 90% y una especificidad similar para tumores hipofisarios secretores. [21]

Las lesiones pequeñas que no se visualizan con resonancia magnética son idiopáticas.

Los hallazgos más frecuentes observados por tomografía o por resonancia magnética en un estudio de 220 tumores hipofisarios fueron:

En macroadenomas: Extensión supraselar, extensión a los senos cavernosos, al seno esfenoidal y al posterior.

En microadenomas: Heterogeneidad en hipófisis, convexidad superior asimétrica, desplazamiento contralateral del tallo hipofisario, agrandamiento simétrico de hipófisis, piso de la silla turca más bajo. [7]

f) TRATAMIENTO MEDICO

Se deben identificar factores subyacentes y después de haber realizado tomografía y resonancia magnética de silla turca, considerar el tratamiento.

Las indicaciones para el tratamiento médico son amenorrea, infertilidad, macroadenoma, galactorrea, acné, hirsutismo, osteopenia y cefalea. [8]

Otras indicaciones son: defectos visuales, alteración de los pares craneales, macroadenomas (mayores de 1 cm de diámetro), dispareunia. [23]

En el caso de adenomas hipofisarios, el tratamiento produce reducción del tamaño del tumor en los primeros 3 meses del tratamiento. A los 3 meses, el 40% de los tumores reduce su tamaño más de un 50%. Las alteraciones visuales mejoran con tratamiento en el 90% de los pacientes, y si no hay mejoría después de 1 a 3 meses debe realizarse cirugía.

Después de 12 meses de tratamiento hay reducción del tumor en más de un 50% y la prolactina sérica disminuye hasta 20% del valor basal en más del 90% de pacientes y en

una tercera parte puede normalizarse. Después de 2 años o más de tratamiento, puede reducirse la dosis de bromocriptina, aunque rara vez se puede suspender. [20]

LA BROMOCRIPTINA (2-bromo-alfa-ergocriptina-mesilato) es un medicamento que estimula los receptores de dopamina en las células lactotrópicas normales y adenomatosas. Se ha demostrado que después de una dosis oral de 2.5mg los niveles se elevan después de 3 hrs, su nadir se observa en 7 hrs y la absorción a nivel gastrointestinal es de 25-30%. [14] La bromocriptina se ha utilizado exitosamente en niños y adolescentes. [10]

No sólo disminuye la síntesis de prolactina, también actúa sobre la síntesis de DNA, multiplicación celular y crecimiento del tumor. [24]

Desde que se introdujo en 1971, ha sido la más usada, sin embargo, cerca del 20% de pacientes no toleran la droga, además, por su vida media corta se usa 2-3 veces al día, haciendo más difícil la terapia a largo plazo. [24]

Los efectos secundarios que se observan son náuseas, cefalea, vértigo, los cuales pueden limitar su uso. [8]

Está contraindicada en el embarazo ya que puede producir abortos, embarazos ectópicos, mola hidatiforme, embarazos múltiples, malformaciones congénitas. [25]

Otros efectos adversos que se han observado con la bromocriptina (en la enfermedad de Parkinson) son esquizofrenia, derrames pleurales, cambios en el parénquima pulmonar, fibrosis retroperitoneal, leucopenia, trombocitopenia, hepatitis, edema, infarto del miocardio, taquicardia supraventricular. [14]

Debido a que los efectos adversos hacen que se abandone el tratamiento hasta en 10% de los casos, se ha utilizado la bromocriptina por vía vaginal, observándose disminución de los niveles de prolactina, con menos efectos adversos. Además, no se han documentado cambios colposcópicos después de su administración. [26]

Se menciona que de 5-10% de los pacientes no responden a la bromocriptina. La disminución de ésta respuesta corresponde a menor cantidad de receptores de dopamina en las membranas de las células lactotropas. [14]

La bromocriptina es el tratamiento de elección para mujeres que requieren tratamiento para fertilidad, ya que la experiencia durante el embarazo con éste fármaco es más extensa que con otros. [24]

La CABERGOLINA es otro agonista de la dopamina. Tiene mayor afinidad por receptores de dopamina D2, a diferencia de la bromocriptina que tiene afinidad por los receptores D1. [8]

Tiene duración de acción de más de 14 días después de una dosis, por lo que solamente se prescribe 1-2 veces por semana. [24]

Su vida media prolongada depende de su baja eliminación del tejido hipofisiario, de su alta afinidad de unión a los receptores dopaminérgicos y de su extensa circulación enterohepática [8]

Es más efectiva que la bromocriptina en suprimir la secreción de prolactina y en restaurar el ciclo menstrual y tiene mayor tolerabilidad. En hombres se restaura la función sexual en menor tiempo que con la bromocriptina. Además, los pacientes que no toleran o que hacen resistencia a la bromocriptina, responden adecuadamente a la cabergolina. [13]

Se reporta en un estudio multicéntrico en el que se compara la cabergolina con la bromocriptina, donde concluyen que en el tratamiento de hiperprolactinemia la cabergolina

es más efectiva para normalizar los niveles de prolactina y en restaurar la función gonadal, es mejor tolerada y debido a su vida media prolongada la administración es menos frecuente y existe mejor apego al tratamiento. [27]

En un estudio retrospectivo se revisaron 353 mujeres que fueron tratadas con cabergolina, en donde se reportó que se obtuvo normalización del ciclo menstrual en 89% de las pacientes. De 254, 27 se embarazaron durante el tratamiento y 25 tuvieron productos saludables, 2 sufrieron abortos.

También se demostró normalización de los cambios visuales en 70% de las pacientes y niveles normales de prolactina en 86%. [24]

Los pacientes con microprolactinoma requieren dosis bajas de cabergolina (0.5mg/semana) comparada con los pacientes con macroprolactinoma (1 mg/semana). [27]

PERGOLIDA

En Estados Unidos está aprobado por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La hiperprolactinemia puede controlarse con dosis diarias de 50 a 150ug. Algunos estudios han demostrado que los pacientes que no responden a bromocriptina responden adecuadamente a la pergolida y viceversa. [7]

QUINAGOLIDA

Es otro agonista de la dopamina similar a la bromocriptina en efectos adversos. Puede darse una vez al día como la pergolida. El 50% de los pacientes que son resistentes a bromocriptina responden a quinagolida. [14]

g) TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico tiene altos índices de remisión, sin embargo, a largo plazo ha habido recurrencia de hiperprolactinemia en 26 a 50% de los pacientes. [28]

Aunque el tratamiento con agonistas de dopamina tiene la ventaja de no ser invasivo, la cirugía transesfenoidal puede normalizar los niveles de prolactina en forma inmediata sin necesidad de depender de los medicamentos. [28]

Las indicaciones del tratamiento quirúrgico son las siguientes:

1. Hemorragia en el tumor que puede progresar a apoplejía hipofisiaria (emergencia neuroquirúrgica).
2. Pacientes con tratamiento neuroléptico en quienes el tratamiento con agonistas de dopamina exacerban la condición psiquiátrica.
3. Deseo de futuro embarazo. [8]
4. Efecto de masa (síntomas hipotalámicos, epilepsia, déficit motor y sensorial, compresión de nervio óptico y la invasión del seno cavernoso). [29]

La cirugía transesfenoidal es la de elección para microadenomas y para la mayoría de los macroadenomas.

Se menciona un reporte en el que de 1224 pacientes con microadenomas el 71.2% tuvo curación, y de 1256 con macroadenomas el 31.8% tuvo remisión completa. [14]

Los niveles de prolactina se normalizaron después de 1-12 semanas. Se menciona que hay recurrencia dentro del primer año en un 0-50%. [14]

SI DESEA EMBARAZO

-Se prefieren agonistas de dopamina

- Descontinuar cuando haya prueba positiva de embarazo

-Bajo riesgo de complicaciones durante el embarazo

- Está permitida la alimentación al seno materno

-Puede requerir tratamiento después del parto

❖ HIPERPROLACTINEMIA CON MACROADENOMA HIPOFISIARIO

SI NO DESEA EMBARAZO

-Tratamiento con agonistas de la dopamina

- Los pacientes están sintomáticos y con niveles altos de prolactina
- Monitorizar signos de efecto de masa (defectos visuales, alteración de pares craneales)

-Después de la respuesta al tratamiento, continuar mediciones de prolactina periódicas e imagenología de la silla turca

-Considerar valoración neuroquirúrgica si:

- El paciente permanece sintomático a pesar del tratamiento
- Los niveles de prolactina no se normalizan
- Aumenta el tamaño de la lesión

SI DESEA EMBARAZO

-El tratamiento de elección es controversial

- Si desea tratamiento con agonistas de dopamina, debe saber que puede tener sintomatología durante el embarazo
- Algunos médicos continúan medicamentos durante el embarazo, pero otros los suspenden

-Cirugía previa al embarazo es lo ideal

- Resección transesfenoidal parcial o completa
- Evitar hipofisectomía, pero el tumor puede crecer con el embarazo
- Si se realiza cirugía, completar la evaluación de la función de la hipófisis previa al embarazo. [19]

MARCO TEORICO

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

- a) ¿Cuál es la incidencia anual de hiperprolactinemia en los últimos 15 años?

- b) ¿Cuáles son las características clínicas y la etiología que con mayor frecuencia se han observado en pacientes con diagnóstico de hiperprolactinemia en el Hospital Infantil de México?

- c) ¿Cuál ha sido su evolución con el tratamiento recibido?

JUSTIFICACIÓN

La hiperprolactinemia es el trastorno endocrinológico más frecuente del eje hipotálamo-hipofisario que se observa en el 9-17% de las mujeres con trastornos menstruales, problemas de infertilidad y esterilidad en la etapa reproductiva. Los prolactinomas son los tumores hipofisarios más frecuentes que causan hiperprolactinemia y son comunes en mujeres de 20 a 50 años y raros en niños y adolescentes. [10]

En muchos de los casos el cuadro clínico y la evolución bioquímica son insidiosos y el diagnóstico se hace difícil. Existen en la literatura pocos reportes de ésta entidad en pacientes pediátricos. [10]

Consideramos que es importante reconocer de primera instancia cual ha sido la experiencia clínica y evolución de los pacientes con éste diagnóstico en la Clínica de Maduración Sexual, con el fin de establecer, basándose en ésta experiencia y en lo reportado en la literatura, un algoritmo de estudio y tratamiento y así protocolizar el manejo en todos los casos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la incidencia anual de hiperprolactinemia, así como las características clínicas, las causas más frecuentes de hiperprolactinemia, y la respuesta al tratamiento recibido en pacientes que han acudido a la Clínica de Maduración Sexual del departamento de Endocrinología en los últimos 15 años.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a. Determinar la incidencia anual de hiperprolactinemia en los últimos 15 años
- b. Definir el cuadro clínico que se presenta con mayor frecuencia en la edad pediátrica.
- c. Determinar cuales han sido los métodos utilizados para el diagnóstico de la enfermedad.
- d. Evaluar la respuesta al tratamiento otorgado
- e. Proponer un algoritmo de estudio, tratamiento y seguimiento de los pacientes pediátricos con hiperprolactinemia basándose en la experiencia de la Clínica de Maduración Sexual del departamento de Endocrinología y en lo reportado en la literatura.

MATERIAL Y METODOS

- Se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo.
- Se analizarán las estadísticas de la consulta externa de Endocrinología y de la Clínica de Maduración Sexual del Hospital Infantil de México que reporten el diagnóstico de hiperprolactinemia en el período comprendido de Enero de 1985 a Enero del 2000. Posteriormente se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes detectados, en quienes se corrobore el diagnóstico de hiperprolactinemia y se vaciarán los datos requeridos en la hoja de captura de datos. (anexo 2)
- En cada caso se valorará sexo, edad de presentación, manifestaciones clínicas, el diagnóstico etiológico, tratamiento indicado y la evolución.

DISEÑO

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

Se estudiaron los pacientes que cursaron con hiperprolactinemia en los últimos 15 años en la Clínica de Maduración Sexual del departamento de Endocrinología del Hospital Infantil de México.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

-Se incluyeron a todos los pacientes que tenían niveles basales de prolactina mayores de 19 ng/ml

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

-Los pacientes que no tuvieron seguimiento en los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento.

DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

Las variables que se analizaron son de tipo nominal y dicotómico, entre las cuales se tienen:

a) SIGNOS Y SÍNTOMAS

De los datos obtenidos del expediente, valoraremos si hubo o no galactorrea (secreción por los pezones) por interrogatorio y por exploración física, irregularidades en el ciclo menstrual, como la amenorrea (cese de la menstruación), alteraciones tiroideas (hiper o hipotiroidismo), presencia de crisis convulsivas, cefalea, pubertad precoz (inicio de pubertad antes de los 10 años), defectos visuales (disminución de la agudeza visual).

b) TALLA

- Normal: Cuando se encuentre en el carril de crecimiento adecuado para su talla blanco familiar.
- Alta: Cuando se encuentre sobre la percentil 97 para su edad
- Baja: Cuando la talla esté por debajo de la percentil 3 para su edad. [30]

c) VELOCIDAD DE CRECIMIENTO

La velocidad de crecimiento normal es la siguiente:

PREPUBERES:	0.4 – 0.7 cm/mes
PÚBERES:	0.8 – 1.2 cm/mes

d) GRADO DE DESARROLLO SEXUAL

TANNER MAMARIO

Se valorará de acuerdo a la siguiente clasificación:

- Preadolescente: Tanner 1
- Elevación de la mama y el pezón como un pequeño montículo; aumento del diámetro areolar: Tanner 2
- Crecimiento de mama y areola sin que se marque la separación entre ambas: Tanner 3
- La areola y el pezón se elevan y forman un montículo secundario: Tanner 4
- Mamas maduras con el pezón proyectado hacia delante y la areola incorporada al perfil general del pecho: Tanner 5

TANNER PUBICO

- Preadolescente: Tanner 1
- Escaso, poco pigmentado, liso, en la parte interna de los labios: Tanner 2
- Más oscuro, empieza a rizarse y a ser más abundante: Tanner 3
- Grueso, rizado y abundante, aunque aún no tan espeso como en la mujer adulta: Tanner 4
- Triángulo femenino de configuración adulta. El vello se extiende hasta la parte interna de los muslos: Tanner 5 [31]

e) EXAMENES DE LABORATORIO Y GABINETE

Se determinará si hubo o no hiperprolactinemia (valores de prolactina sérica mayores de 19 ng/ml). También se valoraron los siguientes exámenes:

- PERFIL GINECOLOGICO (LH, FSH, prolactina, progesterona, estradiol, testosterona), los siguientes son los valores de referencia utilizando la técnica de radioinmunoanálisis (RIA): [32]

	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	ESTRA DIOL (pg/ml)	TESTOS TERONA (ng/dl)	PROGES TERONA (ng/ml)
MUJERES					
Fase folicular	1.1 - 13.5	0.6 - 6.2	10 - 50	-	0.15 - 1.4
Mitad del ciclo	5.4 - 20	12 - 51	120 - 375	ND - 80	-
Fase lútea	1.6 - 8.7	ND - 6.0	50 - 155	-	1.6 - 21
Fase media lútea	-	-	-	-	5.2 - 23
Postmenopausia	42 - 126	11 - 50	ND - 14	4.0 - 62	0.11 - 0.90
Anticonceptivos orales	ND - 4.6	ND - 5.9	-	ND - 28	0.18 - 0.64
Prepúberes (1-13 años)	0.1 - 3.4	-	-	-	-
EMBARAZADAS					
1er trimestre		-	-	-	7.4 - 71
2º trimestre		-	-	-	18 - 106
3er trimestre		-	-	-	41 - 110
HOMBRES	1.1 - 13.5	0.4 - 5.7	ND - 44	-	0.10 - 1.2
20- 49 años	-	-	-	262 - 1593	-
> 50 años	-	-	-	181 - 758	-

- **PERFIL TIROIDEO:**

Se considerará si tuvo un perfil tiroideo normal con base en los siguientes valores de referencia:

TSH (μ IU/ml)	T3 (ng/dl)	T4 libre (ng/dl)	T4 (μ g/dl)
0.3 - 5	86 - 187	0.8 - 2.0	4.5 - 12.5

-RADIOGRAFIA SIMPLE DE MANO Y CODO PARA EDAD OSEA:

Se tomó en cuenta si estaba de acuerdo a la edad cronológica, aumentada ó disminuida.

-RADIOGRAFIA LATERAL SIMPLE DE CRANEO:

Con ésta se valoró si hubo evidencia de lesión ocupativa o erosión a nivel de la silla turca.

-TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA DE CRANEO:

Nos sirve para confirmar presencia de masa o tumoración hipofisiaria a nivel de la silla turca.

-RESONANCIA MAGNETICA:

Este es el estudio de elección para el diagnóstico de tumores hipofisarios porque puede detectar tumores que no son diagnosticados por TAC, y se puede determinar el tamaño exacto de los mismos y clasificarlos así en microadenomas (lesiones menores de 1 cm de diámetro) o macroadenomas hipofisarios (lesiones mayores de 1 cm). Generalmente se usa como medio de contraste el gadolinio. [15]

f) RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Se considerará respuesta al tratamiento o mejoría cuando los niveles de prolactina sérica se normalicen o disminuyan después de 3 meses de haber iniciado el tratamiento.

Así mismo, se valorará la mejoría de la sintomatología como la galactorrea, las alteraciones menstruales, alteraciones tiroideas y la cefalea o crisis convulsivas.

Con el tratamiento quirúrgico los niveles de prolactina se deben de normalizar después de 1-12 semanas y también se observa mejoría de sintomatología de efecto de masa (epilepsia, déficit motor y sensorial, compresión de nervio óptico, cefalea).

[6] Se menciona que hay recurrencia dentro del primer año en un 0-50%. [14]

g) ETIOLOGÍA

Se evaluará si existió confirmación de la causa etiológica: farmacológicas o patológicas de la hiperprolactinemia (tumores, hipotiroidismo, etc.)

RESULTADOS

En 8 pacientes se sospechó hiperprolactinemia por la presencia de galactorrea, sin embargo, en 4 de ellas la prolactina basal se encontró en rangos normales por lo que se excluyeron del estudio.

Analizando las consultas de primera vez en la Clínica de Maduración Sexual del servicio de Endocrinología del Hospital Infantil de México pudimos calcular la incidencia en los 15 años que se estudiaron los casos. El total de consultas de primera vez fue de 1159 y con los 4 casos detectados se calculó una incidencia de 0.3% o de 3 casos por cada 1000.

EDAD DE PRESENTACIÓN

La edad más frecuente de presentación fue 16 años, 75% de las pacientes estaban en este rango de edad y una paciente tuvo 12 años.

SEXO

Todos los casos presentados son del sexo femenino.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas más frecuentes que se observaron se resumen en el cuadro 3.

El 75% de las pacientes presentaron galactorrea y cefalea, el 50% amenorrea y alteraciones visuales. Una paciente tuvo hipotiroidismo y otra crisis convulsivas.

La cefalea en 2 pacientes se asoció con el inicio de la bromocriptina, por lo que puede considerarse un efecto secundario de la misma.

En un caso se presentó epistaxis y rinorrea en el que se sospechó probable proceso alérgico, sin embargo, hay un estudio retrospectivo analizado por Gsponer y cols, en el que se refiere que los prolactinomas pueden manifestarse con ésta sintomatología. [7]

CUADRO 3

MANIFESTACION CLINICA	No. PACIENTES	PORCENTAJE	MEJORIA CLINICA CON EL TRATAMIENTO
GALACTORREA	3	75%	3
CEFALEA	3	75%	3
AMENORREA	2	50%	2
ALT. VISUALES	2	50%	2
CONVULSIONES	1	25%	1
HIPOTIROIDISMO	1	25%	1
PUB PRECOZ	0	0%	-

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Todas las pacientes tuvieron prolactina basal mayor de 19 ng/ml en alguna de las determinaciones, lo cual confirmó el diagnóstico de hiperprolactinemia. El valor basal más alto de 52 ng/ml se detectó en una paciente con hipotiroidismo.

En 2 pacientes se confirmó el diagnóstico con las determinaciones de prolactina seriada. En 2 se realizó prueba de estimulación con TRH, en una, la prolactina se elevó 64% sobre la basal a los 15 minutos y otra tuvo elevación del 450% a los 15 minutos de administrar TRH intravenoso. En el caso del incremento del 64% se podría sospechar de un adenoma hipofisiario no secretor, y en la paciente que tuvo respuesta exagerada al factor liberador de tirotrópina se puede pensar en un probable adenoma secretor mixto (el más frecuente es el secretor de prolactina y de hormona de crecimiento). [7]

En todas las que se realizó perfil ginecológico este fue normal. El perfil tiroideo se le realizó a la paciente con hipotiroidismo y éste mostró disminución de hormonas tiroideas con TSH elevada que coincidió con la hiperprolactinemia. (Cuadro 4)

CUADRO 4

CASOS	PROLACTINA BASAL	PROLACTINA SERIADA				ESTIMULO CON TRH				RESPUESTA A BROMOCRIPTINA			
		BASAL	15'	30'	45'	BASAL	15'	30'	45'	BASAL	15'	30'	45'
1	52.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	11.8	35.7	33.4	35.2	37	35.7	58.5	52.7	45.2	7.3	6.9	6.4	5.8
3	4.9	40	41	39	33	-	-	-	-	3	60' 1.4	120' 1.6	180' 1.8
4	19.9	-	-	-	-	19.9	89.9	71.1	53.2	-	-	-	-

En cuanto a los exámenes de gabinete observamos que la radiografía lateral de cráneo se realizó en 3 de las pacientes y sólo en una de ellas se reportó anormal.

La tomografía de silla turca se realizó en 3 de las pacientes. De estas sólo una se reportó anormal con imagen ensanchada y masa que capta el medio de contraste, sin embargo, la resonancia magnética se reportó normal, aunque llamaba la atención un abombamiento de la hipófisis con densidad heterogénea.

La resonancia magnética se realizó en 4 pacientes, reportándose microadenomas hipofisiarios en 3 de ellas. La paciente con hipotiroidismo tuvo resonancia magnética con microadenoma hipofisiario de 3-4 mm que resolvió después del tratamiento con bromocriptina.

CUADRO 5

CASOS	RX LATERAL DE CRANEO	TAC DE SILLA TURCA	RESONANCIA MAGNETICA
1	NORMAL	NORMAL	MICROADENOMA 3-4 mm
2	ANORMAL	ANORMAL	NORMAL
3	NORMAL	--	MICROADENOMA 5 mm
4	--	NORMAL	MICROADENOMA 9 mm

CASO 1

Cuadro clínico: hipotiroidismo, amenorrea de 2 años 9 meses de evolución, cefalea frontal. Prolactina basal 52.3 ng/ml. No se le realizó prueba seriada ni estímulo con TRH ni respuesta a bromocriptina.

Radiografía lateral de cráneo, TAC de silla turca normales, resonancia magnética que reportó microadenoma hipofisario de 3-4 mm, que resolvió con el tratamiento con bromocriptina.

CASO 2

Cuadro clínico: Amenorrea de 5 meses de evolución, galactorrea, cefalea ocasional asociada con el uso de bromocriptina, mastalgia, disminución de agudeza visual, crisis convulsivas.

Prolactina basal de 11.8 ng/ml, al persistir con galactorrea se inició tratamiento con bromocriptina y al presentar crisis convulsivas se suspende tratamiento y se realiza determinación de prolactina seriada, la cual fue anormal. El estímulo con TRH mostró elevación de prolactina sobre la basal de 64%.

Radiografía lateral de cráneo con silla turca grande, TAC de silla turca con imagen ensanchada con masa que capta el medio de contraste, resonancia magnética normal, sin embargo, había abombamiento de hipófisis y densidad heterogénea.

CASO 3

Cuadro clínico: Dismenorrea y galactorrea verde amarillenta de 9 meses de evolución, mastalgia, hipertrofia de pezones, nodulaciones pequeñas, dermatitis alrededor de los pezones y eritema.

Prolactina basal 4.9 (con tratamiento), por ésta razón se suspende bromocriptina para realizar determinación seriada de prolactina la cual fue anormal. No se le realizó estímulo con TRH y en la prueba de respuesta a bromocriptina se observó disminución de la prolactina sérica de 53.3% sobre la basal.

Ultrasonido mamario con ectasia ductal bilateral, estudio histopatológico y cultivo de secreción mamaria negativos. Al persistir con galactorrea se inicia bromocriptina.

Radiografía lateral de cráneo normal, no se le realizó TAC de silla turca y la resonancia magnética reportó microadenoma hipofisario de 5 mm.

CASO 4

Cuadro clínico: Galactorrea, alteraciones visuales.

Curva de TRH con elevación de prolactina de 450% sobre la basal.

TAC de silla turca normal, resonancia magnética con adenoma hipofisario de 9 mm.

ETIOLOGÍA

De los casos presentados, se observó que 2 pacientes tuvieron hiperprolactinemia asociada a microadenomas hipofisarios (casos 1 y 3), una de éstas pacientes además tenía hipotiroidismo, el cual se encontraba descompensado cuando se manifestaron los síntomas de hiperprolactinemia (amenorrea, cefalea frontal).

En una paciente se reportó una resonancia magnética normal (caso 2), con TAC de silla turca anormal, aunque llamó la atención un abombamiento de hipófisis y densidad heterogénea, por lo que no se descartó un adenoma hipofisario no secretor (además, tuvo elevación del 64% de prolactina después del estímulo con TRH).

En el último caso presentado se confirmó por imagenología la presencia de adenoma hipofisario y tuvo elevación de prolactina de 450% sobre la basal al estímulo con TRH, lo que hace sospechar de un adenoma secretor mixto, sin embargo, no se realizaron determinaciones de otras hormonas.

No se encontraron otras causas de hiperprolactinemia como medicamentos o causas fisiológicas.

TRATAMIENTO

El tratamiento en todas las pacientes se inició con bromocriptina, reportándose efectos secundarios en 2 de las pacientes. En una de ellas se inició con Serocryptin, sin embargo presentó cefalea que cedió de manera espontánea. En el resto se manejó Parlodel, y se reportó en una de las pacientes náuseas, mareos y somnolencia por lo que se cambió a Serocryptin con buena respuesta.

En todas las pacientes hubo mejoría de la sintomatología después del tratamiento, hasta el momento ninguna ha requerido cirugía.

CUADRO 6

CASO	TRATAMIENTO	EFFECTOS SECUNDARIOS
1	BROMOCRIPTINA	NO
2	BROMOCRIPTINA	NO
3	BROMOCRIPTINA	CEFALEA, NAUSEAS, MAREO, SOMNOLENCIA
4	BROMOCRIPTINA	NAUSEAS, HIPOTENSION

EVOLUCION

CASO 1

Después de 3 meses de haber iniciado el tratamiento con bromocriptina presentó nuevamente ciclos menstruales regulares y la resonancia magnética de control mostró resolución del microadenoma hipofisiario.

El perfil tiroideo se reportó normal y la última determinación de prolactina sérica fue de 1.7 ng/ml.

Actualmente tiene 9 meses de tratamiento y persiste asintomática.

CASO 2

Se dio de alta por edad del Hospital Infantil de México hace 3 años y continua seguimiento anual en el Instituto Nacional de Nutrición.

La bromocriptina fue suspendida desde hace 3 años. Persiste con galactorrea con estrias de sangre al final del ciclo menstrual. Los ciclos menstruales son regulares cada mes, con duración de 7 días.

Aún presenta cefalea y mareos ocasionales. Persiste con alteraciones visuales.

No se ha realizado resonancia magnética de control desde hace 3 años.

CASO 3

Después de 6 meses de tratamiento hubo mejoría, no presentó galactorrea durante 2 ciclos menstruales, permaneció asintomática. Nueva resonancia magnética reporta tumor, pero no tiene mediciones ni densidad.

CASO 4

Actualmente tiene 1 año de haber iniciado tratamiento con bromocriptina, ya no tiene galactorrea desde hace 9 meses, ciclos menstruales normales, persiste con cefalea y mareos ocasionales. La resonancia magnética de control a los 2 meses de haber iniciado tratamiento se reportó normal.

DISCUSIÓN

La hiperprolactinemia es un padecimiento poco frecuente en niños, aunque se revisaron los casos detectados en 15 años, solamente encontramos 4 pacientes, con una incidencia de 0.3% o 3 por cada 1000 y con predominio del sexo femenino.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes que se observaron fueron galactorrea, cefalea, amenorrea y alteraciones visuales. También se reportan crisis convulsivas lo cual podría asociarse al microadenoma hipofisiario, aunque es raro que éstos den síntomas de compresión.

Las características clínicas que se han reportado en la literatura y que deben considerarse cuando se aborda un paciente con hiperprolactinemia son: cefalea, alteraciones visuales, daño del tercer par craneal, vértigo, tinnitus, rinorrea, epistaxis, amenorrea u

oligomenorrea, galactorrea, disminución de la libido, impotencia, esterilidad, ginecomastia, pérdida del vello corporal, fatiga, hipertiroidismo, hipotiroidismo, descubrimiento incidental del tumor (incidentalomas). [7]

En los tumores mixtos secretores de hormona de crecimiento y prolactina se han descrito cefalea, alteraciones visuales, tinnitus, alteraciones menstruales, galactorrea, disminución de la libido.

De las causas de hiperprolactinemia, en ésta revisión encontramos mayor incidencia de adenomas hipofisarios. En la literatura se ha reportado que en adultos los adenomas hipofisarios constituyen 12-14% de los tumores intracraneales y en niños sólo 1-2% [32], y generalmente afecta a niñas entre 9 y 13 años. [33]

Al encontrarse un tumor hipofisario incidentalmente se debe descartar hiperprolactinemia debido a que los prolactinomas son los más comunes. Todos los pacientes con prolactinoma tienen masa hipofisaria detectable.

Otra etiología que se encontró fue el hipotiroidismo ya que en éste se encuentran disminuidas las hormonas tiroideas e incrementa el factor liberador de tirotrópina, el cual estimula la liberación de prolactina. Aunque la paciente que se presentó tenía tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas, hubo descompensación y en esos momentos inició con sintomatología (cefalea, amenorrea).

Los métodos diagnósticos que se utilizaron en el presente estudio fueron la prolactina basal en 100% de las pacientes, encontrándose niveles elevados, sin embargo, una determinación no es valorable porque la prolactina es una hormona de estrés que puede incrementar con la simple venopunción, además, la muestra debe tomarse en ayuno.

Si se encuentra alterada la prolactina basal debe hacerse una determinación seriada a los 15, 30, 45 minutos, colocando un catéter venoso de doble lumen para que de ahí se obtengan las muestras sin alterar el resultado por la venopunción.

Siempre que exista sospecha clínica de hiperprolactinemia deben realizarse determinaciones seriadas de prolactina sérica ya que una sola medición normal de ésta no descarta el diagnóstico, tal y como se observó en los casos 2 y 3 del presente estudio.

Es factible entonces que algunas pacientes que tuvieron manifestaciones clínicas y que no fueron estudiadas de manera completa por haberse detectado una medición de prolactina basal normal, en realidad hayan tenido patología hipofisaria (casos no incluidos en el presente estudio n=4).

La prueba de estimulación con TRH se realizó en 50% de los casos presentados. Si la prolactina aumenta menos del 30% después del estímulo con TRH se sospecha de un macroadenoma secretor, si es menor del 50% se piensa en un microadenoma secretor, la explicación de esto se debe a que en los prolactinomas puros hay disminución de los receptores funcionales de TRH y por eso se espera respuesta mínima o nula. Esta prueba tiene especificidad del 100% y sensibilidad del 86% para el diagnóstico de prolactinomas. [7] En nuestro estudio se encontró en una paciente elevación de prolactina del 64% sobre la basal por lo que podemos sospechar de un adenoma no secretor que produce bloqueo en el transporte de dopamina hacia las células lactotrofas y por ésta razón se desarrolla hiperprolactinemia que se denomina funcional. En otra paciente la elevación de prolactina después del estímulo con TRH fue de 450%, que está más incrementada que la respuesta de un individuo normal (250%) y esto hace pensar en un tumor secretor mixto, de éstos, los más frecuentes son los que liberan prolactina y hormona de crecimiento. En un estudio retrospectivo se observó que 45% de los 14 pacientes que tuvieron aumento de

hormona de crecimiento también tuvieron elevación de prolactina. De éstos 14 pacientes, a 6 se les realizó prueba de estimulación con TRH, observándose incrementos de prolactina de 57 a 369%. [7] La respuesta incrementa porque se recuperan receptores funcionales de TRH, en contraste con los prolactinomas puros.

En el estudio publicado por Gsponer se reporta una sensibilidad del 95% y especificidad del 100% para el diagnóstico de prolactinomas asociados a macroadenomas cuando los niveles basales de prolactina se encuentran mayores o iguales a 85 ng/ml.

En nuestro estudio las cifras basales oscilaron entre 4.9 y 52.3 ng/ml. En las determinaciones seriadas el valor absoluto más alto fue de 41, lo cual correlaciona con la respuesta a la estimulación con TRH mayor del 50% en los 2 casos en los que se realizó ésta prueba y que descarta en todos los casos el diagnóstico de prolactinoma.

En todas las pacientes se corroboró la presencia de microadenomas. En 2 de ellas se confirmó del diagnóstico de adenomas no secretores por prueba de estimulación con TRH.

La prueba de respuesta a bromocriptina (agonista de la dopamina) en la cual se espera una reducción del 30% del nivel basal de prolactina en tumores bromosensibles, se realizó en 50% de las pacientes, sin embargo, ésta prueba no es específica porque todos los adenomas hipofisarios secretores o no secretores son sensibles a la bromocriptina. [20]

Cuando se tiene la sospecha de un tumor secretor, hay que determinar que hormona es la que secreta. En el caso de la acromegalia, la determinación de IGF-1 o somatomedina C tiene sensibilidad y especificidad del 100% para el diagnóstico de acromegalia.

Para la enfermedad de Cushing la determinación de cortisol y la prueba de supresión con dexametasona tienen sensibilidad y especificidad del 98.1% y del 98.9% respectivamente. [7]

Se debe realizar resonancia magnética con gadolinio para que refuerce el tumor. Se ha reportado que la tomografía es mejor para detectar calcificaciones y la resonancia magnética para observar mejor las estructuras quísticas, sin embargo, el estudio de elección es la resonancia magnética. En 2 de nuestras pacientes la tomografía de silla turca fue normal y la resonancia magnética demostró presencia de microadenomas. Dado el tipo de población de escasos recursos que se manejan en éste hospital, en ocasiones resulta difícil realizar la resonancia magnética, sin embargo, podemos afirmar, dados los hallazgos, que es imperativo llevar a cabo éste estudio. [21]

La radiografía lateral de cráneo nos puede orientar al evidenciarse lesión ocupativa o al encontrar erosión a nivel de la silla turca, sin embargo, no tiene adecuada sensibilidad y puede dar falsos negativos.

El tratamiento empleado para todas las pacientes fue con bromocriptina, aunque en 2 se cambió la presentación comercial para tratar de disminuir los efectos secundarios, pero en todas las pacientes hubo mejoría después del tratamiento. La cabergolina, otro agonista de la dopamina es un tratamiento efectivo, con menos efectos colaterales, con vida media más larga y se ha reportado que tiene mayor eficacia que la bromocriptina para normalizar los niveles de prolactina (86%). [24] Otra alternativa para mujeres con vida sexual activa, sería la aplicación de bromocriptina intravaginal. [26]

RECOMENDACIONES

Cuando se tiene un tumor a nivel de hipófisis debe hacerse el diagnóstico diferencial con:

ADENOMAS HIPOFISIARIOS

- Secretores de prolactina
- Secretores de ACTH
- Secretores de glucopéptidos (LH, FSH, TSH)
- No secretores

OTROS TUMORES

- Células germinales, disgerminomas, craneofaringioma
- Gliomas, metástasis

INFLAMACIÓN

- Sarcoidosis, tuberculosis, hipofisitis linfocítica, histiocitosis X, lesiones vasculares [21]

Se reporta que los prolactinomas tienen prevalencia de 5 casos por cada 10,000 personas. La acromegalia y la enfermedad de Cushing son menos comunes encontrándose 7 casos por 100,000 y los tumores secretores de TSH, LH o FSH son aún menos frecuentes.

En el caso de los tumores secretores mixtos, en donde hay secreción de prolactina y de hormona de crecimiento, se ha observado la asociación de cáncer de colon y poliposis [21], los tumores secretores de TSH producen tirotoxicosis, aunque son raros; en el síndrome de Cushing por hipersecreción de ACTH hay hipertensión, osteoporosis, infecciones. Además de la hipersecreción de hormonas, el paciente con macroadenoma tiene riesgo de hipopituitarismo. [21]

CONCLUSIONES

La hiperprolactinemia es un trastorno poco frecuente y en la edad pediátrica es muy raro por lo que el abordaje se hace difícil.

Una determinación aislada normal de prolactina en presencia de manifestaciones clínicas sugestivas de la enfermedad no descarta el diagnóstico de hiperprolactinemia, por lo que resulta indispensable en todos los casos determinar pruebas seriadas de secreción de prolactina y en caso de existir duda diagnóstica, realizar estudios de imagen y prueba de estimulación con TRH.

Una vez confirmado el diagnóstico de hiperprolactinemia es necesario realizar en todos los casos una prueba de estimulación con TRH para apoyar el diagnóstico de prolactinoma, o bien, de un adenoma no secretor.

En los casos en los que se observa una respuesta exagerada a la administración de TRH (mayor de 250%), deberá sospecharse la presencia de un adenoma secretor mixto, y realizarse determinaciones basales de LH, FSH, TSH, GH y ACTH.

Ya que el TRH es el principal estimulador de la secreción de prolactina, resulta imperativo en todos los casos realizar un perfil tiroideo en condiciones basales.

Hay que agotar todas las herramientas de diagnóstico en los pacientes pediátricos con manifestaciones de hiperprolactinemia ya que la experiencia publicada y la propia son muy escasas. Sería ideal establecer un diagnóstico sindromático y preferentemente etiológico antes de iniciar cualquier tratamiento

El estudio imagenológico de elección es la resonancia magnética ya que muestra una mayor sensibilidad que la tomografía en la detección de tumoración hipofisiaria, con una menor exposición de radiación. [35]

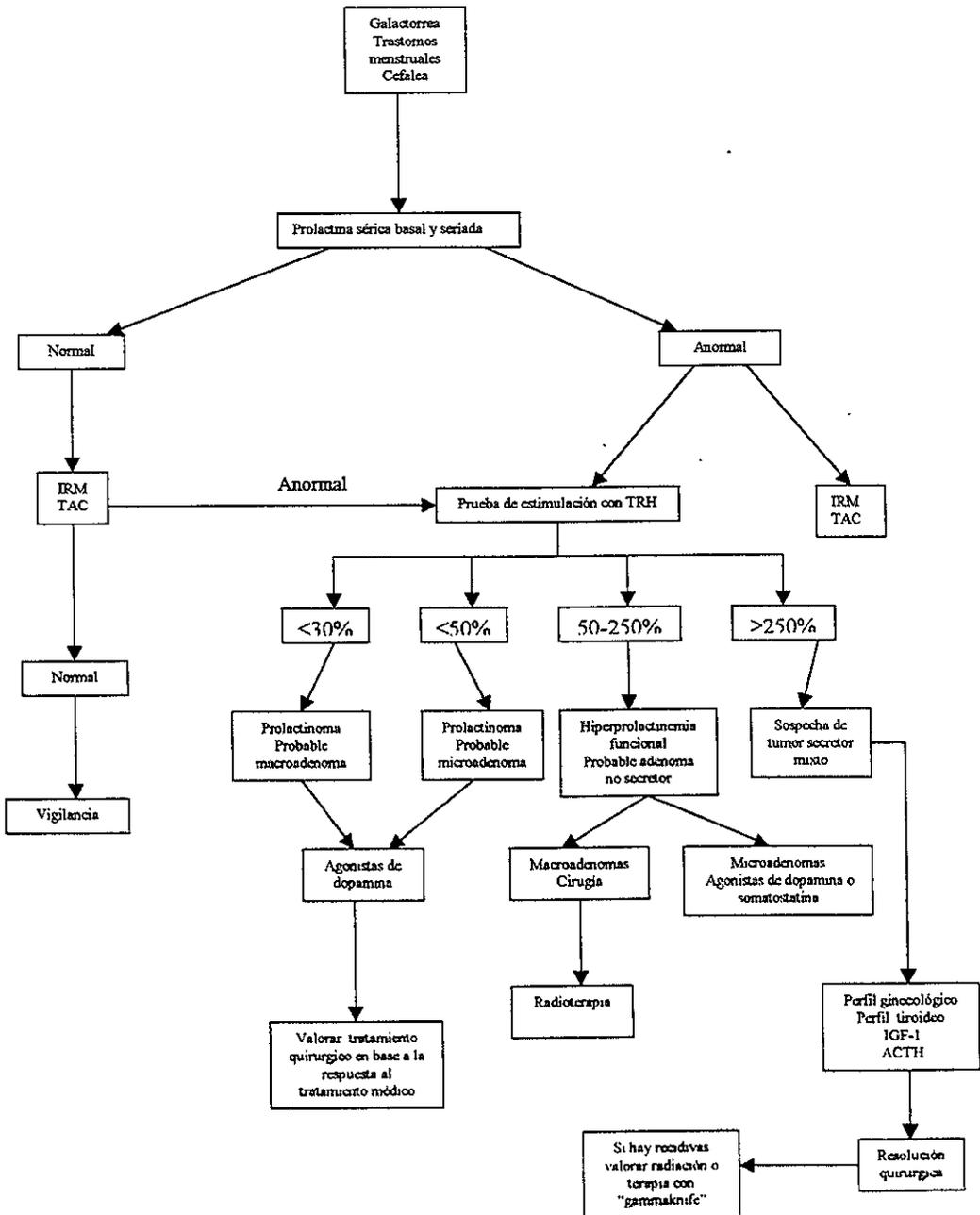
En todos nuestros pacientes se logró corroborar la presencia de un microadenoma que muy probablemente correspondan a adenomas no secretores con hiperprolactinemia funcional.

El tratamiento de elección en la edad pediátrica debe ser de primera instancia con agonistas dopaminérgicos y en casos específicos valorar la posibilidad de cirugía. Dada la alta incidencia de recidivas, deberá considerarse la terapia indefinida con éstos agentes.

Es necesario realizar detección temprana de alteraciones hipofisiarias en pacientes con manifestaciones clínicas de hiperprolactinemia dado el riesgo -aunque bajo-, que existe de transformación maligna. [35]

En la etapa reproductiva uno de los principales motivos de consulta en mujeres con hiperprolactinemia es esterilidad, sin embargo, resulta fundamental considerar otras complicaciones asociadas a éste padecimiento tales como osteopenia, hiperinsulinemia con resistencia a la insulina y alteraciones de la esteroidogénesis ovárica. [35]

ANEXO 1
ALGORITMO PARA EL ABORDAJE DE HIPERPROLACTINEMIA



ANEXO 2
HOJA DE CAPTURA DE DATOS

NOMBRE: _____
 REGISTRO: _____
 EDAD: _____
 SEXO: _____
 PROCEDENCIA: _____

ETIOLOGÍA

Prolactinomas SÍ _____ NO _____
 Medicamentos SÍ _____ NO _____
 Fisiológica SÍ _____ NO _____
 Otras _____

CUADRO CLINICO

CUADRO CLINICO	INICIO	A LOS 3 MESES	MEJORIA
GALACTORREA			
AMENORREA			
MIOPIA			
HIPERTIROIDISMO			
HIPOTIROIDISMO			
CONVULSIONES			
CEFALEA			
PUBERTAD PRECOZ			
AMETROPIA			

- (0) No recabado en el expediente
 (1) Si
 (2) No

TALLA

NORMAL _____
ALTA _____
BAJA _____

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO

NORMAL _____
ANORMAL _____
LABORATORIO

	ELEVADA	NORMAL	BAJA
TSH			
T3			
T4			
T4 libre			
LH			
FSH			
ESTRADIOL			
TESTOSTERONA			
PROGESTERONA			
PROLACTINA			
NIVELES DE PRL EN RESPUESTA A ESTIMULO CON TRH			
NIVELES DE PRL EN RESPUESTA A TRATAMIENTO CON BROMOCRIPTINA			

GABINETE
EDAD OSEA

ACORDE A LA CRONOLOGICA _____
INCREMENTADA _____ DISMINUIDA _____

RX LATERAL DE CRANEO NORMAL _____ ANORMAL _____
TAC DE CRANEO NORMAL _____ ANORMAL _____
RESONANCIA MAGNETICA NORMAL _____ ANORMAL _____

TAMAÑO DEL TUMOR _____

TRATAMIENTO	DOSIS/KG/DIA	DOSIS TOTAL	TIEMPO DE TX
BROMOCRIPTINA	_____	_____	_____
CABERGOLINA	_____	_____	_____
OTROS	_____	_____	_____

BIBLIOGRAFIA

1. Lechan RM. Neuroendocrinology of Pituitary Hormone Regulation. *Endocrinol Metab Clin* 1987;16:475-501.
2. Chew SL, Grossman AB. Anatomy and physiology of the hypothalamopituitary axis. En: Brook, CG editor. *Clinical Paediatric Endocrinology*. London: Blackwell Science, 1996:313
3. Toubi E, Gabriel D, Golan T. High Association Between Hyperprolactinemia and Anticardiolipin Antibodies. *J Rheum* 1997;24:1451.
4. Blackwell RE. Hyperprolactinemia. Evaluation and Management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:105-23.
5. Molitch ME. Pathologic hyperprolactinemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:877-901.
6. Luciano AA. Clinical Presentation of Hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999;44(Supp):1085-90.
7. Gsponer J, De Tribolet N, Déruaz JP, Janzer R, Uské A, Mirimanoff RO, Raymond MJ, et al. Diagnosis, Treatment, and Outcome of Pituitary Tumors and Other Abnormal Intrasellar Masses. Retrospective Analysis of 353 patients. *Medicine* 1999;78:236-69.
8. Biller MK, Luciano A, Crosignani PG, Molitch M, Olive D, Rebar R, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999;44(Supp):1075-84.
9. Dissaneevate P, Warne GL. Hyperprolactinaemia and Pituitary Adenomas in Adolescence. *J Ped Endocrinol Metab* 1998;11:531-41.
10. Colao A, Loche S, Cappa M, Di Sarno A, Landi ML, Sarnacchiaro F, Faccioli G, Lombardi G. Prolactinomas in Children and Adolescents. Clinical Presentation and Long-Term Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2777-79.
11. Fabre C, Roth E, Simonin G, Palix C, Martin P, Martin M, Brue T. Macroprolactinemia: A Cause of Hyperprolactinemia in Childhood. *J Ped Endocrinol Metab* 1997;10:411-17.
12. Piketty ML, Nataf F, Dilouya A, Roux FX. High prolactin level. *J Neurosurg* 2000;92:368-9
13. Haga H, Rygh T. The Prevalence of Hyperprolactinemia in Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *J Rheum* 1999;26:1291-95.
14. Molitch ME. Medical Treatment of Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:143-65.
15. Lee M, Thorner MO. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin* 1987;16:731-53
16. Colao A, Lombardi G. Growth-hormone and prolactin excess. *Lancet* 1998;352:1455-61.
17. Mindermann T, Wilson C. Pediatric Pituitary Adenomas. *Neurosurg* 1995;36:259-69.
18. Biller B. Hyperprolactinemia. *Int J Fertil* 1999;44:74-7.
19. Biller B. Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999;44(Supp):1095-99.

20. Daniels GH, Martin JB. Regulación neuroendocrina y enfermedades de la hipófisis anterior y del hipotálamo. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, editores. Harrison. Principios de Medicina Interna. México: Interamericana-Mc Graw Hill; 1994:2184.
21. Aaron DC, Howlett TA. Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:205-31.
22. Molitch ME. Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:725-40.
23. Olive D. Indications for Hyperprolactinemia Therapy. *J Reprod Med* 1999;44(Supp):1091-94.
24. Verhelst J, Abs R, Maiter D, Van Den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, Mockel J, et al. Cabergoline in the Treatment of Hyperprolactinemia: A Study in 455 Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2777-80.
25. Molitch ME. Management of Prolactinomas During Pregnancy. *J Reprod Med* 1999;44(Supp):1121-26.
26. Carranza S, González JL, Martínez JC. Vaginal bromocriptine administration in patients with hyperprolactinemia. *Int J Gynecol Obst* 1999;65:77-8.
27. Webster J. Dopamine Agonist Therapy in Hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999;44(Supp):1105-10
28. Tyrrell JB, Lamborn KR, Anegán LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal Microsurgical Therapy of Prolactinomas: Initial Outcomes and Long-term Results. *Neurosurg* 1999;44:254-63
29. Zacur HA. Indications for Surgery in the Treatment of Hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999;44(Supp):1127-31
30. Pérez E, Barrón U. Crecimiento y Desarrollo III. En: Palacios J, Games J, editores. Introducción a la Pediatría. México: Méndez-Oteo Cervantes, 1990:55-8.
31. Litt IF, Vaughan VC. Crecimiento y Desarrollo. Adolescencia. En: Behrman RE, Kliegman RM, editores. Nelson. Tratado de Pediatría. México: Interamericana. Mc Graw Hill, 1992:32-7.
32. Powell M, Thompson D. The Neurosurgical Approach to Hypothalamohypophyseal Tumours. En: Brook, CG, editor. *Clinical Paediatric Endocrinology*. London: Blackwell Science, 1995:352.
33. Towbin RB, Charron M, Meza MP. Imaging in Pediatric Endocrine Disorders. En: Sperling MA, editor. *Pediatric endocrinology*. Nueva York: Saunders, 1996:560.
34. Le Moli R, Enderit E, Fliers E, Mulder T, Prummel MF, Romijn JA, Wiersinga WM. Establishment of reference values for endocrine tests. II: Hyperprolactinemia
35. Yen SSC, Jaffe RB. Prolactin in Human Reproduction. En: Yen SSC, Jaffe RB, editores. *Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology and clinical Management*. USA: WB Saunders Company, 1999:273.