

11213  
13

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**División de Estudios de Postgrado e Investigación**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**Hospital de Especialidades**  
**Dr. Bernardo Sepúlveda G.**  
**Centro Médico Nacional Siglo XXI**

**HIPERPROLACTINEMIA EN HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER TITULO DE ESPECIALISTA EN**  
**ENDOCRINOLOGIA**

**PRESENTA**

**Dr. Leopoldo Sánchez Ortega**

**Asesores:**

**Dra. Ana Laura Espinosa de los Montero**  
**Dr. Moisés Mercado Atri**

**MB Servicio de Endocrinología HE CMN SXXI**

2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**FIRMAS**



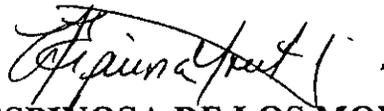
**Dr. NIELS HANSEN WACHER RODARTE**

JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “ DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G”  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



**DR. MOISÉS MERCADO ATRI**

JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA  
TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGIA  
ASESOR DE TESIS  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. S. XXI



**DRA. ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS SÁNCHEZ**

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA  
ASESOR DE TESIS  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. S. XXI

## **DEDICATORIA**

**Detrás de la formación de un profesionista existen muchas personas que con su esfuerzo logran dar forma y sentido a la vida de quien apoyaron.**

**Ma. Eugenia Ortega Ramírez (Madre)**

**Ma del Carmen Esparza Flores ( Esposa)**

**Hallier Alejandro Sánchez Esparza ( Hijo)**

**Dr. Moisés Mercado Atri ( Maestro)**

**Dra Ana Laura Espinosa de los Monteros ( Asesor)**

## INDICE

### Pagina:

- 4.- Antecedentes
- 7.- Planteamiento del problema
- 8.- Hipótesis
- 9.- Objetivo
- 10.- Material y Método
- 11.- Variables
- 12.- Definición operacional de variables
- 13.- Criterios de selección
- 14.- Procedimientos
- 15.- Análisis estadístico
- 16.- Recursos
- 17.- Cronograma de actividades
- 18.- Resultados
- 19.- Tabla 1. Resultados generales
- 20.- Tabla 2. PRL previo y posterior a sustitución con levotiroxina
- 21.- Gráfica 1. PRL previo y posterior a sustitución con levotiroxina
- 22.- Gráfica 2. LT4 previo y posterior a sustitución con levotiroxina
- 23.- Conclusiones
- 24.- Carta de consentimiento informado
- 25.- Bibliografía

## ANTECEDENTES

La prolactina (PRL) es una hormona peptídica sintetizada y secretada por células del lactotrofo, se han identificado tres formas heterogéneas de la hormona: 85% es de 23 Kd y tiene 199 aminoácidos de acuerdo a lo cual se han nombrado como grande de 45 Kd y muy grande de mas de 100 Kd y la forma nativa, la mayor parte de la cual se encuentra en forma glicosilada (1,2). Es secretada en forma pulsátil con cuatro a catorce ciclos por día, con mayor frecuencia y amplitud en la noche durante las horas del sueño, ante estrés y ejercicio, se han visto incrementos fisiológicos durante la comida sin llegar a establecer el rol fisiológico de estos hallazgos(3,4,).

Su secreción es regulada por factores inhibidores y factores estimuladores. Dentro de los primeros se encuentran como principal la dopamina, ya que se han demostrado receptores D2 en el lactotrofo normal y neoplásico, con alta afinidad para la dopamina con disminución de AMP c intracelular así como inhibición de la síntesis de mRNA al unirse ligando-receptor (5). Luego de su producción en núcleos hipotalámicos la dopamina pasa al sistema porta para llegar al lactotrofo en la glándula pituitaria.

Los factores estimuladores de su liberación son principalmente estrógenos que se ha demostrado que aumentan la talla y número de los lactotrofos. La hormona liberadora de tirotrina (TRH) estimula síntesis y liberación de PRL in vitro e in vivo de células del lactotrofo(6,7,8). Péptido intestinal vasoactivo (VIP) puede estimular o potenciar el efecto de la TRH en la liberación de PRL(9). La hiperprolactinemia puede generar diferentes síntomas en hombre y mujer; así por ejemplo en la mujer genera el síndrome galactorrea amenorrea y en hombre impotencia, disminución de la libido, ginecomastia, debilidad, etc. Sin embargo los niveles con los que se presenta la sintomatología es variable generalmente siendo a nivel de 100 ng/ml.o menor.(10,11).

En hipotiroidismo primario se ha descrito hiperprolactinemia leve en 40% de los pacientes; niveles mayores de 25 ng/ml son observados en 10% de los pacientes de los que ya se pueden encontrar manifestaciones clínicas al interrogatorio dirigido(12,13).

Varias causas probables de su génesis son aumento en la sensibilidad del lactotrofo a TRH, generación de VIP en la glándula hipófisis, como secundaria al incremento en la TRH(14,15). Sin embargo poco se ha descrito en hipotiroidismo secundario.

Algunos estudios han demostrado la síntesis y secreción de prolactina (PRL) en lactotrofo normal y neoplásico. Así como dosis farmacológicas de TRH incrementan rápidamente los niveles de PRL en estas células, sin llegar a establecerse el rol que esto juega(10,11,16).

Se ha sugerido que la disminución en los niveles de dopamina hipotalámica pueden jugar un rol en la hiperprolactinemia, al demostrarse interrupción de dicha vía en macroadenomas de hipófisis, además en pacientes con hipotiroidismo secundario a macradenoma de hipófisis no funcionante (MAH NF) se ha encontrado hiperprolactinemia leve y al realizar estimulación con TRH se incrementan los niveles de prolactina principalmente prequirúrgicamente. (17,18,19).

En hiperprolactinemia de origen hipotalámico al inducir estimulación con TRH se encuentra una respuesta mayor que en pacientes sanos, considerando pues que una lesión hipotalámica sería secundariamente condicionante de alteración en la vía dopaminérgica sin alteraciones en receptores dopaminérgicos de lactotrofo, lo que contrasta con los hallazgos del recientemente identificado factor liberador de prolactina cuyo origen hipotalámico y la localización de su receptor en diferentes tejidos principalmente lactotrofo recientemente descubierto hacen pensar pues de la existencia de otra vía de regulación (20,21,22).

**Nosotros describimos un grupo de pacientes con hipotiroidismo secundario a MAH NF que presentaron hiperprolactinemia leve; realizando seguimiento pre y post sustitución con levotiroxina, viendo la relación con el tamaño tumoral y estado gonadal.**

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

**¿Es el hipotiroidismo secundario un factor responsable de la hiperprolactinemia que se presenta en pacientes con MAH NF?**

## **HIPOTESIS**

**Consideramos que existe un sinergismo entre TRH y eje dopaminérgico como principales factores liberadores de prolactina. El primero, que se encontraría incrementado en hipotiroidismo secundario por lesión del tirotripo y al sustituir a los pacientes con levotiroxina normalizarán los niveles de TRH normalizando los niveles de PRL previo a la cirugía.**

## **OBJETIVO**

**Valorar si la hiperprolactinemia presente en pacientes con hipotiroidismo secundario por MAH se modifica al llevar a los pacientes al estado eutiroideo.**

## **MATERIAL PACIENTES Y METODOS**

**Estudio longitudinal, descriptivo, observacional.**

**Pacientes de la consulta externa del servicio de endocrinología HE CMN SXXI Dic. 99 a Dic. 2001.**

**VARIABLES:**

**Variable independiente: Hipotiroidismo secundario**

**Variable dependiente: Hiperprolactinemia**

**Variables de confusión: Panhipopituitarismo**

**Tamaño de la muestra :20 pacientes.**

### **DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES**

**Hiperprolactinemia:** Será definida como niveles de prolactina en suero mayores de 25 ng/ml en la mujer, y mayores de 17 ng/ml en el hombre en una sola determinación.

**Hipotiroidismo central:** Será definido como niveles de T4 libre en suero menores de .7 ng/dl. con TSH inapropiadamente normal o baja para dichos niveles de T4L, siendo siempre menor de 5.0 uU/ml-

**Eutiroidismo:** niveles de T4 libre mayor de .7 ng/ml, y menores de 2ng/ml, sin importar niveles de TSH.

### **CRITERIOS DE SELECCION**

**Inclusión: Pacientes con hipotiroidismo central secundario a MAH NF**

**Pacientes con hiperprolactinemia sin ningún otro factor que condicione elevación de dicha hormona.**

**No Inclusión: Patología hipotalámica demostrada**

**Pacientes con sustitución tiroidea**

**Toma de medicamentos que incrementan la PRL**

**Exclusión: Pacientes con diagnóstico de prolactinoma**

## **PROCEDIMIENTOS**

Se buscarán los candidatos en la consulta externa de endocrinología y en pacientes hospitalizados; en forma personal se seleccionarán realizando medición de pruebas de función tiroidea (PFT), PRL, LH, FSH, estradiol y testosterona y tamaño tumoral; e invitándolos a participar en el estudio al momento del diagnóstico. Serán evaluados al momento del diagnóstico y 4 semanas luego del inicio de la levotiroxina la cual se administrará según los requerimientos de los pacientes para mantener los niveles normales sus PFT realizando una nueva determinación de PRL al estar eutiroideo.

### **ANALISIS ESTADÍSTICO**

**Para las variables medidas en escala cualitativa o nominal se determinarán frecuencias absolutas y porcentajes. Para las variables medidas en escala cuantitativa con distribución normal, previa determinación de sesgo y curtosis se calcularán promedios y desviación estándar. La contrastación de diferencias se realizará mediante la comparación de promedios(t pareada),si la distribución es normal, o prueba de wilcoxon si la distribución no es normal, considerando como estadísticamente significativo una p menor o igual a 0.05.**

**RECURSOS:**

**Humanos: Residente y médicos de base**

**Materiales: PFT, PRL, LH, FSH, Estradiol, Testosterona**

**Financieros: Propios y de la institución.**

## **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

**Diciembre a Febrero 2000: Organización de las actividades y formatos para toma de datos**

**Marzo 2000 a Noviembre 2001 : Reclutamiento de pacientes**

**Diciembre 20001:Análisis de la información obtenida**

**Enero y Febrero 2001: Publicación de resultados**

## RESULTADO

Se estudiaron en total 11 pacientes con MAH NF ( 8 mujeres y 3 hombres). La edad de los pacientes en promedio fue de 46.2 años,(35-74). Los resultados se muestran en la tabla 1.

Se encontró que el tamaño tumoral de los pacientes fue de 2.1X2.3 cm (en diámetro transversal y cefalocaudal respectivamente); no se encontró relación significativa con el tamaño tumoral y el nivel de disminución de prolactina. Siete pacientes (2 H y 5 M ) presentaron hipogonadismo hipogonadotrópico, sin encontrarse relación con el nivel de disminución de prolactina. Ver tabla 1

En diez de los 11 pacientes (90.8%) disminuyó el nivel de prolactina posterior a la sustitución tiroidea; mientras que uno lo elevó (9.0%.) Los 10 pacientes que disminuyeron la prolactina tuvieron una media del nivel de esta hormona de 40.25 ng/ml previo a la sustitución y de 23.9 ng/ml posterior a la sustitución.(P.0001) Encontrando que el 36.3% normalizó la prolactina ( mostrando una reducción del 33.3 al 79.6%) y el 54.5 % la disminuyó (mostrando una reducción de 15.1 a 92.1%). Ver Tabla 2; Ver gráfica 1 y gráfica 2.

**TABLA 1 RESULTADOS GENERALES**

PAC	Pre levotiroxina					Post levotiroxina							Edad años			
	T3 Ng/dl	T4 Ug%	T4L Ng/dl	TSH UU/ml	PRL Ng/ml	T3 Ng/dl	T4 Ug%	T4L Ng/dl	TSH UU/ml	PRL Ng/ml	E Pg/ml	T Ng/ml		LH Mu/ml	FSH Mu/ml	TamT Cm
1	146	6.2	.5	2.3	24	146	13.5	1.0	.1	16	-	.83	26	5	2.8x2.2	58
2	110	4.2	.4	2.0	54	109	8.5	1.3	.8	11	10	-	3	5	1.5x2.0	54
3	160	6.1	.6	1.9	42	119	7.7	1.2	2	15	27	-	9	29	2.0x4.0	51
4	122	5.2	.5	3.8	38	109	8.5	1.0	.8	41	42	-	3	.47	1.7x2.7	47
5	82	5.0	.6	5	38	65	9.3	1.6	.1	22	-	.10	3	.66	2.1x3.2	74
6	117	11	.6	1.9	38	177	13.5	1.5	.8	21	47	-	10.5	8.1	1.0x.5	35
7	100	10	.5	1.8	60	163	12.4	1.5	.1	48	7	-	3	10	1.5x.7	46
8	131	8.1	.5	3.6	46	146	12.4	1.0	.1	34	0	-	23	8	2.7x2.8	40
9	137	7.2	.6	1.2	28	198	12.5	1.6	.1	13	54	-	2	1.9	4.6x2.6	38
10	52	2.4	.5	1.5	33	95	9.1	1.1	.8	28	-	6.4	6	3	1.5x1.9	51
11	78	9.1	.5	3.3	39	95	11.2	.8	3.5	26	10	-	2	9.3	3.2x2.8	54

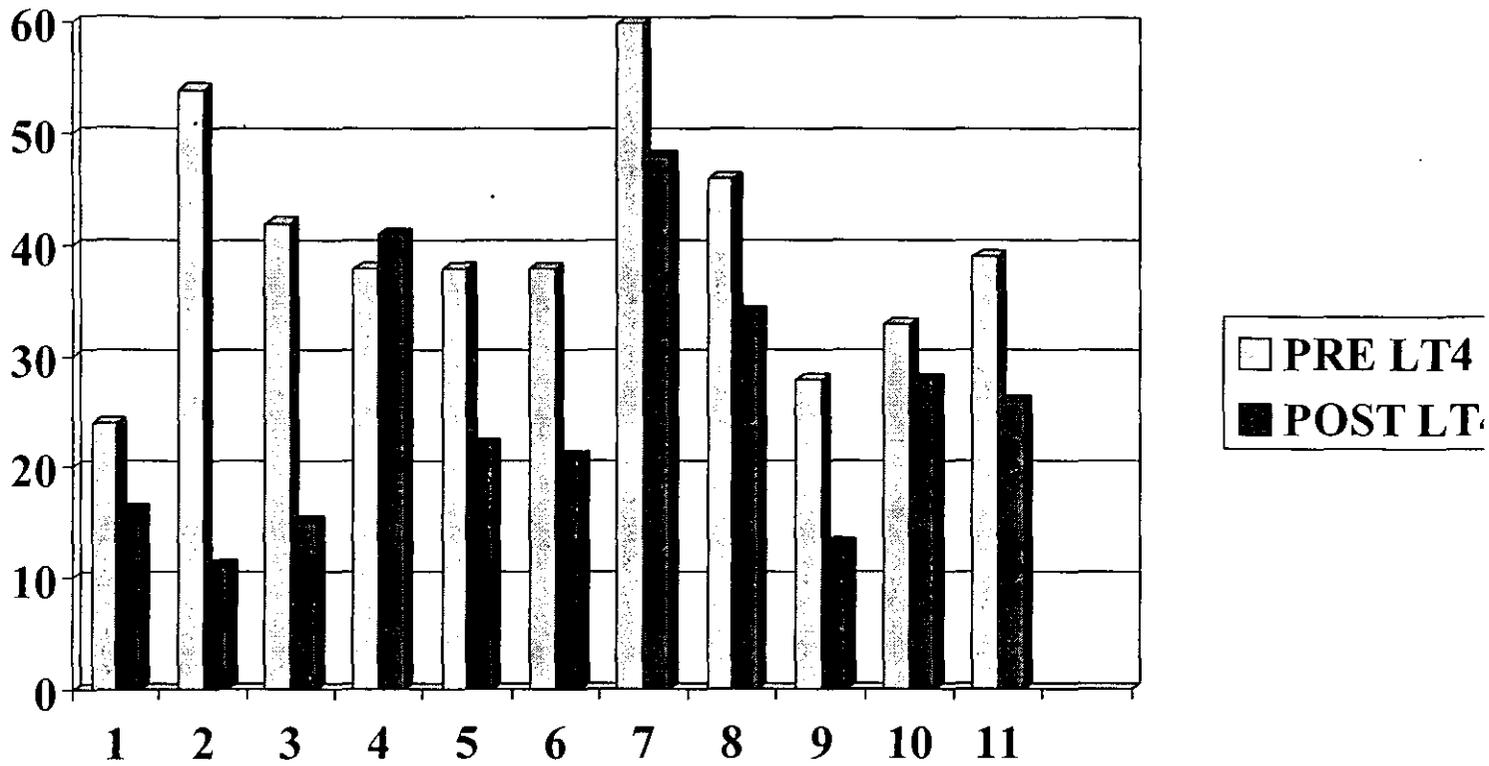
ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

**TABLA NO 2**

**NIVELES DE PRL, TSH, PFT, PREVIO Y POSTERIOR  
A LA SUSTITUCIÓN CON LEVOTIROXINA  
(Promedio ± DE de los 11 pacientes)**

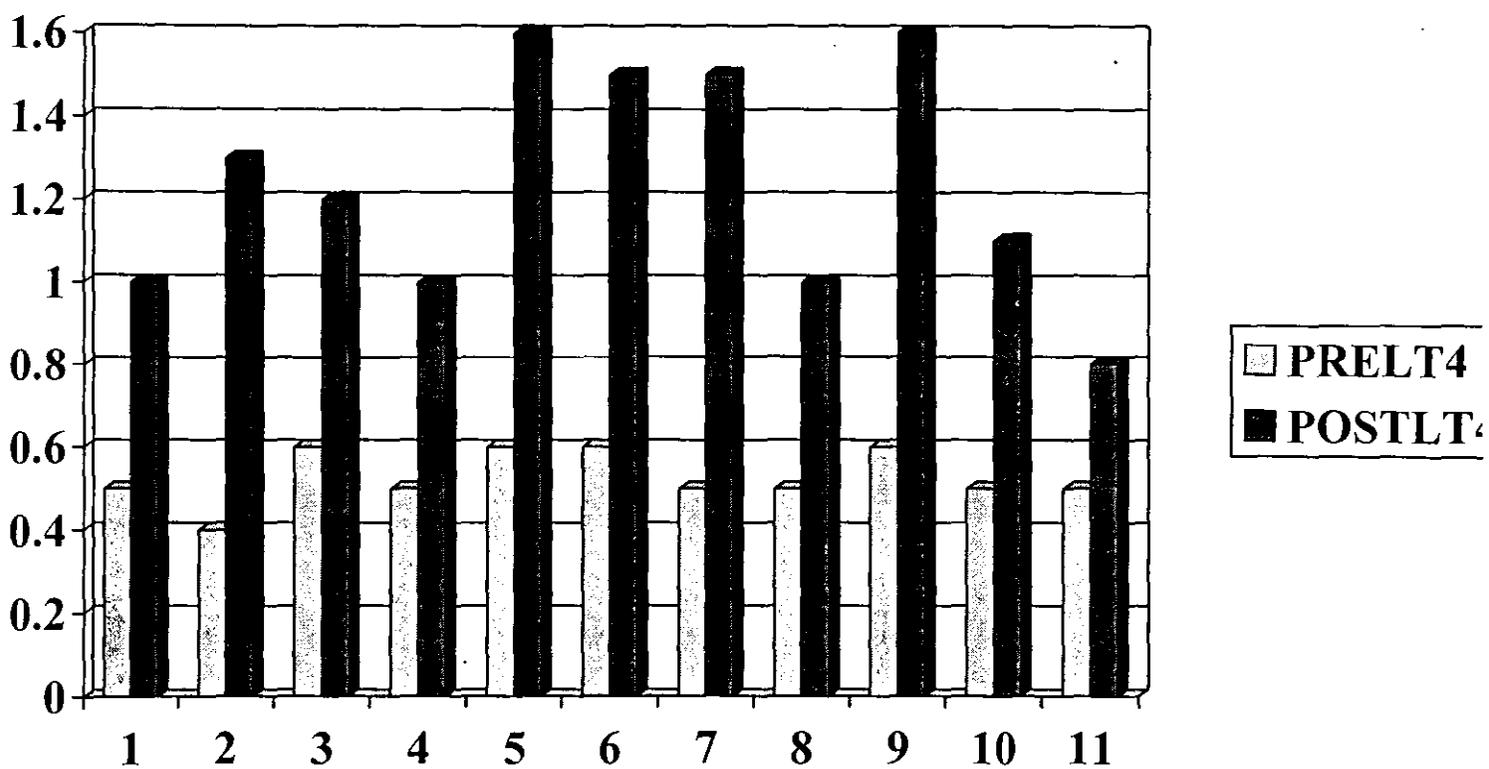
HORMONA	SIN LEVOTIROXINA	POST LEVOTIROXINA	t	p	IC 95% Bajo-alto
PROLACTINA(ng/ml)	40.25±10.48	23.9±11.8	7.12	.000	17.49-33.41
T4L(ng/dl)	.52±6.46	1.26±.26	15.56	.000	1.08-1.44
TSH(uU/ml)	2.57±1.17	.83±1.05	2.62	.025	.12-1.54
T3(ng/100ml)	112.27±32.20	129±27	10.68	.000	102.3-156.2
T4(mcg %)	6.84±2.74	10.78±2.19	16.30	.000	9.30-12.25

**GRAFICA 1. PRL PREVIO Y POSTERIOR A LEVOTIROXINA**



Eje de "X" número de paciente  
Eje de "Y" Prolactina en ng/ml

**GRAFICA 2. T4L PREVIO Y POSTERIOR A LEVOTIROXINA**



Eje de "X" Número de paciente

Eje de "Y" t4L en ng/dl

### CONCLUSIONES:

El control de la liberación e inhibición de la prolactina es muy complejo; considerándose varios péptidos como TRH, dopamina, VIP, etc. Hasta ahora se consideraba que el aumento de la prolactina en los pacientes con MAH NF que conjuntamente presentan hipotiroidismo era únicamente secundario a un bloqueo en la vía dopaminérgica, ya que la dopamina es el principal factor inhibidor de la liberación de prolactina; sin tomar en cuenta el papel de factores hipotalámicos como TRH que se espera incrementada en hipotiroidismo secundario por falta de la retroalimentación negativa de T4L y T3.

Si bien se ha demostrado una disminución de los niveles de prolactina posterior a la resección tumoral, esto podría deberse a lesión del lactotrofo y además que estos pacientes deben estar adecuadamente sustituidos con levotiroxina previo a la intervención quirúrgica.

Aunque los niveles a los que se incrementa la prolactina no son muy altos en pacientes con otros factores agregados como uso de antagonistas dopaminérgicos, el incremento en la prolactina puede condicionar sintomatología que muchas veces no es referida por los pacientes hasta que es interrogada directamente.

Consideramos que la hiperprolactinemia presente en los pacientes con MAH NF mas hipotiroidismo secundario puede ser por incremento en TRH hipotalámica, independiente de la probable interrupción de la vía dopaminérgica. La sustitución con hormona tiroidea es capaz de disminuir e incluso normalizar la hiperprolactinemia de estos pacientes.

## **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**México, D:F: a                      de                      del 2000**

**Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado “HIPERPROLACTINEMIA EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO” que esta registrado en el comité local e investigación No. 716 HE CMN SXXI con el No.093/2000.**

**.El objetivo de este estudio es determinar el comportamiento de la prolactina como parte integrante de mi enfermedad lo cual hasta el momento no ha sido estudiado por lo mismo no tratado en caso de requerirse.**

**Se me ha explicado ampliamente mi participación en el proyecto consistente en acudir a una valoración inicial al momento en que se haga el diagnóstico y posteriormente a las 4 semanas, seré sometido a tomas de muestras sanguíneas según sea necesario a juicio del médico. Se me explica las posibles complicaciones en la toma de muestras.**

**Entiendo además que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que yo lo decida sin afectar esto la atención medica que recibo del Instituto.**

**El investigador me ha dado seguridad de que no se identificará mi persona en las publicaciones que deriven del estudio y que mis datos serán manejados siempre en forma confidencial, así como a darme información sobre los resultados de mis estudios.**

**NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE**

**NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR**

**TESTIGO**

**TESTIGO**

## **IBLIOGRAFIA**

- 1.-Lewis UJ; et al. Glycosylated human prolactin. *Endocrinology* 1985;116:359.
- 2.- Whitaker MD et al. Demonstration of biological activity of prolactin molecular weight variants in human sera. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:826.
- 3.- Velhuis JD, et al. Operative characteristics of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in men: circadian, ultradian, and pulsatile release of prolactin and its temporal coupling with luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:116-123.
- 4.- Foord SM, et al. Dopamine receptors on intact anterior pituitary cells in culture: functional association with the inhibition of prolactin and thyrotropin. *Endocrinology* 1983;112:1567.
- 5.- Schettini G, et al. Adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP) and calcium-calmodulin interrelationship in the control of prolactin secretion: evidence for dopamine inhibition of cAMP accumulation and prolactin release after calcium mobilization. *Endocrinology* 1983;112:1801.
- 6.- Rivera JL, et al. Effect of acute and chronic neuroleptic therapy on serum prolactin levels in men and women of different age groups. *Clin Endocrinol* 1976;5:273.
- 7.- Raymond V, et al. Potent antidopaminergic activity of estradiol at the pituitary level on prolactin release. *Science* 1978; 200:1173.
- 8.- Bowers CY et al. Prolactin and thyrotropin release in man by synthetic pyroglutamilhistidyl-prolinamide. *Biochem Biophys Res Commun* 1971;45:1033.
- 9.- Kato Y et al. Prolactin release by vasoactive intestinal polypeptides in rat. *Endocrinology* 1978;103:554.
- 10.- Beker KL. Et al. *Principles and practice of Endocrinology and Metabolism* 2da Ed 1995 Ed LIPPIVONTT COMPANI pp 140-147.
- 11.- Ali F. Krisht MD. Et al. *Pituitary disorders* 1ª Ed, 1999 Edit LIPPINCOTT-WILLIAMS y WILKINS pp 189-198.
- 12.- Mark E. Molitch MD et al: *Advances in Pituitary tumor therapy*. *Endocrinol and Metab Clin NA* 1999 ; 25:143-169.
- 13.- Klibanski A et al. *Diagnosis and Management of hormone secreting pituitary adenomas*. *N Engl J Med*. 1991; 324:822.

14.-Honbo KS et al. Serum prolactin levels in untrated primary hipotiroidism. Am J Med 1978;64:782-787.

15.-Arafah BM. Et al. Dynamics of prolactin secretion in patients whit hypopituitarismm and pituitary macroadenomas. J Clin Endocrinol Metab 1995;12:3507-12.

16.-Barbieri RL,et al. Prolactin response to thyrotropin-releasing hormone(TRH) in patients with hypothalamic-pituitary disease. Fertil Steril 1985;43:66-73.

17.-Ferrari C. Et alk. Functional Characterization of hypothalamic hyperprolactinemia. J Clin Endocrinol Metab 1982;55:897-901.

18.-onstine LS,et al. Hyperprolactinemia and hypothyroidism following cytotoxic therapy for central nervous system malignancies. J Clin Oncol 1987;5:1841-51.

19.-Watanobe H. Et al. Effect of thyriçoid status on the prolactin-releasing action of vasoactive instestinal peptided in humans: Comparison with the action of thyrotropin-relesing hormone. Neuroendocrinology 1995;61:207-12.

20.-Shuji H.et al. A prolactin-releasing peptide in the brain. Nature 1988;21:272-6.

21.-Xun Z. Et al.Exprssion of Prolactin-Releasing Peptide and its receptor messenger ribonucleic acid in normal human pituitary and pituitary ademomas.J Clin Endocrinol Metab 1999;84:4652-4655.

22.-Barbara L. Et al. Anatomical distribution of prolactin-releasing peptide and its receptor suggests additional functions in the central nervous system and periphery. Endocrinology 1999;140:5736.