



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"**

**CAUSAS DE
HIPERPROLACTINEMIA**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

E N D O C R I N O L O G Í A

P R E S E N T A:

KARLA PATRICIA MARTÍNEZ ROCHA

**TUTOR DE TESIS:
DR. ALFREDO REZA ALBARRÁN**



OCTUBRE DEL 2006. MÉXICO, D.F.



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.

F I R M A S

Dr. Alfredo Reza Albarrán
Asesor de tesis
Departamento de Endocrinología y Metabolismo.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Juan A. Rull
Profesor titular del Curso de Especialidad en Endocrinología y
Metabolismo.
Universidad Nacional Autónoma de México.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Dr. Francisco Javier Gómez Pérez
Jefe del Departamento de Endocrinología y Metabolismo
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Dr. Luis F Uscanga Domínguez
Dirección de Enseñanza
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

A G R A D E C I M I E N T O S

A mis padres :

Por haberme dado el mejor regalo” la vida”.
Además de guiarme por el camino del bien,
enseñarme los valores que ahora guían todas
mis acciones y me impulsan a alcanzar todas
mis metas.

A mis hermanos :

Por respaldarme de manera incondicional en
todos los proyectos que he emprendido y siempre
estar dispuestos a escucharme y orientarme
en momentos difíciles de mi camino.

A mis compañeros :

Con los que he compartido experiencias
buenas y malas, que siempre me han
brindado su amistad incondicionalmente.

Al Dr. Alfredo Reza Albarrán:

Asesor de tesis, maestro, y amigo
Por su paciencia, dedicación e interés en
nuestra formación y desempeño.

Al Dr. Carlos Aguilar Salinas:

Por el empeño que puso en enseñarme
las bases y la relevancia de la investigación

Índice

Resumen.....	5
I. Introducción.....	7
II. Antecedentes.....	9
1. Fisiología.....	9
2. Causas.....	9
3. Manifestaciones clínicas.....	10
4. Diagnóstico.....	12
5. Tratamiento.....	13
III. Problema.....	15
IV. Objetivos.....	16
V. Metodología.....	17
VI. Resultados.....	19
VII. Discusión.....	25
VIII. Conclusiones.....	28
IX. Anexos.....	29
X. Bibliografía.....	31

R e s u m e n

La hiperprolactinemia es la alteración endocrinológica más común del eje hipotálamo hipófisis. Se estima que ocurre del 9% al 17% de las mujeres con alteraciones reproductivas.

El diagnóstico diferencial de hiperprolactinemia incluye las lesiones hipotalámicas y los prolactinomas; otras de las causas incluyen fármacos que bloquean la acción de los receptores dopaminérgicos, hipotiroidismo, síndrome de ovarios poliquísticos, cirrosis hepática y falla renal terminal.

Debido a que las causas de hiperprolactinemia son múltiples, ante un paciente que consulte por presentar hiperprolactinemia es necesario realizar un adecuado diagnóstico diferencial correcto antes de iniciar el tratamiento.

El propósito de este estudio es evaluar las diferentes causas de hiperprolactinemia en una población atendida en una institución de tercer nivel.

Pacientes y métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrolectivo, observacional, transversal revisando expedientes de los pacientes ingresados por hiperprolactinemia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Durante el periodo de enero del 2000 a diciembre del 2005. Se incluyeron en el estudio a todos los hombres y mujeres con niveles de prolactina por arriba del valor de referencia normal en dos determinaciones consecutivas ($>25\text{ng/ml}$). Se utilizó el factor de conversión: $1\text{ng/ml} = 21.2\text{mU/l}$. Se evaluaron los datos obtenidos en imagen de resonancia magnética (RM).

Resultados: Se analizaron 156 casos con diagnóstico de hiperprolactinemia, de los cuales 22 eran hombres (14.1%) y 134 mujeres (87.9%), con edad al momento del diagnóstico de 29 años y rango de 14- 71 años. Había historia de hipertensión arterial en 3 pacientes (1.9%), epilepsia en 7 (4.5%), depresión en 13 (8.3%), síndrome de ovarios poliquísticos en 14 (18%), hipotiroidismo en 35 (22.4%), artritis reumatoide en 2 (1.3%), lupus eritematoso sistémico en 1 (0.6%), intolerancia a los carbohidratos 26 (16.7%), obesidad 25 (16%) y diabetes mellitus tipo 1 en uno (0.6%), diabetes mellitus tipo 2 en 7 (5.1%). Existía historia de utilización de fármacos antidepresivos en 12 pacientes (7.7%), estrógenos en 39 (25%), bloqueadores dopaminérgicos en 3 (1.9%), benzodiazepinas en 3 (1.9%) y antipsicóticos en uno (0.6%).

Los principales síntomas de hiperprolactinemia fueron galactorrea en 101 casos (75.37%), alteraciones menstruales en 25 casos (16%), infertilidad en 15 casos (9.6%) y cefalea en 35 pacientes (22.4%).

De las causas de hiperprolactinemia 103 casos fueron prolactinomas (66%), otros tumores asociados con hiperprolactinemia fueron 28 (17.9%) y causas no tumorales 25 casos (16.01%).

De los 103 casos de prolactinomas, 60 (58.25%) fueron microprolactinomas y 43 macroprolactinomas (41.7%), con diámetros promedio de tumor en microadenomas de 5.6mm y 21.39mm en macroadenomas ($p < 0.001$). los niveles promedios de prolactina en microadenomas fueron 77.88ng/dl y 148.23ng/ml en los macroadenomas.

Otros tumores asociados a hiperprolactinemia se encontraron en 28 casos (17.9%), con niveles promedio de prolactinas de 64.1ng/ml. Los tumores reportados son: productores de hormona del crecimiento 9 (5.8%), tumores mixtos 4 (2.6%), no productores 11(2.6%), aracnoidocele 2 (1.2%), productor de adenocorticotropina 1 (0.6%); germinoma 1 (0.6%)

Veinticinco casos (16.01%) tuvieron hiperprolactinemia casos, de ellos 14 fueron por fármacos (9%), con niveles de prolactina promedio de 61.9ng/ml, no se identifico causa en 6 casos (3.8%), con niveles de prolactina promedio de 62.47ng/ml; se encontró macroprolactina en 3 (1.28%), con niveles de prolactina promedio de 75.21ng/ml, hipotiroidismo en 2 (1.28%), con niveles de prolactina promedio de 63ng/ml..

El 70% de los pacientes con prolactinomas presentó buena respuesta al tratamiento con agonistas dopaminérgicos; se presentó abandono en el 20% de los casos, persistencia del prolactinoma en el 7.7% y recaída en un caso (1%).

Conclusiones: El hallazgo de niveles séricos de prolactina inferiores a 100ng/ml puede corresponder a cualquier causa en ausencia de embarazo, mientras que valores superiores a 100ng/ml son objeto de atención por su potencial asociación con adenomas productores de prolactina y otras causas tumorales o no tumorales. El grado de asociación es aún mayor cuando los niveles son superiores a 200ng/ml y existe suficiente acuerdo en tomar estas cifras como indicativas de macroprolactinoma. Sin embargo, aunque la causa orgánica más frecuente de hiperprolactinemia es el prolactinoma, es preciso admitir la existencia de otras causas.

I. Introducción

La hiperprolactinemia es un hallazgo frecuente en la práctica clínica diaria tanto en el campo de la endocrinología como en la medicina general y otras especialidades. El estudio, el diagnóstico, el tratamiento y el control de los estados de hiperprolactinemia corresponden al ámbito del endocrinólogo. El médico general y otros especialistas deben de conocer la indicación de la solicitud de la determinación de prolactina sérica; una vez detectada la hiperprolactinemia, derivar al paciente para una correcta valoración.

La hiperprolactinemia es la alteración endocrinológica más común del eje hipotálamo hipófisis. Se estima que ocurre del 9% al 17% de las mujeres con alteraciones reproductiva.

Las manifestaciones clínicas más común de la hiperprolactinemia incluyen síntomas de hipogonadismo (oligomenorrea, disminución de la libido e infertilidad) galactorrea y síntomas relacionados al efecto de masa como cefalea y alteraciones de los campos visuales.

El diagnóstico diferencial de hiperprolactinemia incluye las lesiones hipotalámicas y los prolactinoma es el más común de las lesiones hipofisaria tiene una incidencia muy alta entre mujeres de 20 a 50 años de edad, se estima una prevalencia de 100 por millón de habitantes. Otras de las causas incluyen fármacos que bloquean la acción de los receptores dopaminérgicos, hipotiroidismo, síndrome de ovarios poliquístico, cirrosis hepática y falla renal terminal.

Debido a que las causas de hiperprolactinemia son múltiples, de ahí que ante un paciente que consulte por presentar hiperprolactinemia es necesario realizar un adecuado diagnóstico diferencial correcto antes de iniciar el tratamiento.

Los prolactinomas es el adenoma hipofisario funcionante más común, representa el 60% de todos los adenomas, de estos el 80% son microadenomas (< 10mm de diámetros). El 90% de los microadenomas son más frecuentes en mujeres y el 60% de los macroadenomas son más frecuentes en hombres.

Se creó que la causa de los prolactinomas es debido a una proliferación clonal de las células lactotrofa mutada. Es el único adenoma hipofisario que puede manejarse con tratamiento médico satisfactoriamente a largo plazo y alrededor del 5% al 10% de los pacientes se consideran resistentes a los agonistas dopaminérgicos.

El propósito de este estudio es evaluar las diferentes causas de hiperprolactinemia en una población atendida en una institución de tercer nivel.

II. Antecedentes

La prolactina (PRL) es una de las hormonas hipofisarias cuya molécula se compone de 198 residuos aminoacídicos con 6 hemicistinas como característica principal, su secreción es pulsátil y circadiana, los valores más elevados se encuentran en la fase "nom-REM" del sueño y durante la fase luteal del ciclo menstrual de la mujer, así como durante la vida fetal a partir de la semana 30 y hasta la primera semana de recién nacidos.^{1,2}

Efectos de la hiperprolactinemia sobre el hipotálamo y los ovarios.

La hiperprolactinemia ocupa un lugar de importancia entre las causas de trastornos de la ovulación e infertilidad en la mujer; aunque no se conoce con exactitud el mecanismo por el cual se produce, se plantea que los altos niveles de PRL en sangre, podrían provocar anovulación por bloqueo del pulso de la hormona luteinizante (LH) y por interferencia en el efecto del mecanismo de retroalimentación positiva del estradiol (E2) al nivel hipotalámico, mediante el bloqueo de los receptores de estrógenos.^{1,2} En el ovario, la hiperprolactinemia puede provocar disminución del número o de la afinidad de los receptores de LH en el cuerpo lúteo, lo cual se asocia a una disminución en la producción y secreción de progesterona y podría explicar el hallazgo clínico de mujeres infértiles con deficiencia de la fase luteal y niveles bajos de progesterona.²

Causa

Existen múltiples situaciones en las cuales los niveles de PRL se elevan de forma transitoria o permanente; cuando esto se produce por causas como: el sueño, el embarazo, la lactancia, la manipulación de la mama, la anestesia, el ejercicio, la cirugía y el coito con orgasmo, estamos en presencia de causas fisiológicas de hiperprolactinemia.⁴

El tumor hipofisario productor de PRL es el más frecuente de los tumores de esta glándula y por tanto, al diagnosticar una hiperprolactinemia constituye una obligación buscar su presencia.⁴ También debemos investigar otras causas que incrementan las cifras de PRL, como son: el uso de psicofármacos, estrógenos u otros medicamentos, la presencia de

hipotiroidismo primario.^{1,4,5} En este último se produce una hiperplasia de las células hipofisarias como respuesta a la acción de la TRH que no sólo estimula a las células tirotropas sino también a las lactotropas lo cual explicaría, la existencia de hiperprolactinemia.⁴ Se ha descrito además esta entidad en pacientes con hipotiroidismo subclínico y asociación de hipotiroidismo primario y tumor productor de PRL en un mismo paciente.⁶ Recientemente se comunicaron casos de hiperprolactinemia con aumento de tamaño de la silla turca, en los cuales hubo exposición prenatal al dietilestilbestrol y se sugirió una posible relación causal.⁴ La hipofisitis linfocítica^{4,7} también se ha descrito entre las causas de hiperprolactinemia, por sí sola o asociada a otras endocrinopatías "linfocíticas" como la tiroiditis linfocítica, enfermedad de Hashimoto y paratiroiditis.^{1,4} Otros han hallado hiperprolactinemia en pacientes con tumor dermoide del ovario,⁸ en el curso de leucemia mieloide aguda,⁹ en la esclerosis múltiple,¹⁰ en la psoriasis¹¹ y en el lupus eritematoso sistémico;¹² así como la enfermedad de Cushing, por un tumor mixto productor de ACTH y PRL.¹³

Manifestaciones Clínicas

La amenorrea y la galactorrea son las manifestaciones más importantes para sospechar una hiperprolactinemia desde el punto de vista clínico,¹⁴ pueden aparecer después de un embarazo o sin relación con éste. La amenorrea secundaria es el trastorno menstrual más llamativo para el diagnóstico clínico, pero la oligomenorrea, la amenorrea primaria y la hiperpolimenorrea son otras manifestaciones de la esfera ginecológica que se presentan con frecuencia.^{2,14}

En las pacientes adolescentes, los síntomas más frecuentes son amenorrea (primaria o secundaria), cefalea, retraso puberal, galactorrea y alteraciones del campo visual,¹⁵⁻¹⁷ y en ellas la causa tumoral aparece con mucha frecuencia, lo cual se trata de explicar por un aumento de los estrógenos en la adolescencia, así como la influencia de opiáceos endógenos, sustancias "TRH-similes", péptido intestinal vasoactivo (VIP), histamina, sustancia P, neurotensina y bombesina, que están involucrados en la génesis de estos adenomas en la edad infanto-juvenil.¹⁶

La cefalea es otro síntoma común, las pacientes lo describen como penetrante, de tipo frontal, debajo de los ojos; es más frecuente cuando la causa de la hiperprolactinemia es un prolactinoma, aunque puede ser expresión directa del estado hiperprolactinéxico sin que necesariamente exista un tumor hipofisario productor de PRL. Este síntoma suele mejorar después del tratamiento.^{18,19} Otros síntomas, que en ocasiones refieren las pacientes, son la dispareunia y disminución de la libido o frigidez.^{2,14} El síndrome de tensión premenstrual puede estar presente, así como trastornos del campo visual, que cuando aparecen hacen sospechar la causa tumoral por extensión supraselar y compresión del quiasma óptico.

La hiperprolactinemia puede acompañarse de una caída importante de los valores de estrógenos en la primera fase del ciclo menstrual y provocar un hipogonadismo que, de mantenerse, puede conducir a una osteoporosis.^{20,21}

En una mujer aparentemente normal cuyo único problema es la infertilidad o simplemente los antecedentes de abortos espontáneos repetidos antes de las 12 semana, como expresión de un defecto de la fase lútea,^{14,22} la hiperprolactinemia puede ser la causa. Otra de las manifestaciones clínicas que se puede presentar en este trastorno es el hirsutismo, como expresión del hiperandrogenismo que se desarrolla por aumento de la producción de andrógenos adrenales y ováricos.^{1,5} El síndrome de ovarios poliquísticos puede asociarse con hiperprolactinemia,¹ pero el mecanismo por el cual la PRL se eleva no está claro, aunque se plantea que está en relación con el aumento de la producción de estrógenos.¹⁴ También puede encontrarse hiperprolactinemia sin ninguna manifestación clínica, por la presencia en sangre de la forma molecular conocida por *big-big* PRL, por su alto peso molecular (> 60 000 D), a lo que se denomina *macroprolactinemia*.^{23,24}

III. Planteamiento del Problema:

Evaluación de las causas de hiperprolactinemia.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, retrolectivo, observacional, revisando expedientes de los pacientes ingresados por hiperprolactinemia en el Instituto Nacional de Ciencias Médica y Nutrición Salvador Zubirán, en el período de tiempo de enero del 2000 a diciembre del 2005.

Criterios de inclusión:

Se incluyeron al estudio a todos los hombres y mujeres con niveles de prolactina por arriba del valor de referencia normal en dos determinaciones (>25ng/ml). Se utilizó el factor de conversión: 1ng/ml = 21.2mU/l. Se evaluaron la imágenes de resonancia magnética (RM).

Criterios de Exclusión:

Se excluyeron a todos los pacientes que no tenían seguimiento.

Método:

Se revisaron los expedientes clínicos de todos los enfermos obteniendo los siguientes datos: género, edad al momento del diagnóstico, índice de masa corporal (IMC), fármacos utilizados y comorbilidades asociadas a hiperprolactinemia.

Se recolectaron signos y síntomas de hiperprolactinemia, así como los niveles de prolactina, los diámetros del tumor por resonancia magnética, tratamientos utilizados, respuesta al tratamiento (determinado por disminución de los niveles de prolactina y disminución del diámetro del tumor) y el tiempo de seguimiento desde su ingreso hasta su última consulta.

Se revisaron otras causas de hiperprolactinemia asociadas a otros tumores como son adenoma productor de hormona del crecimiento (GH), adenocorticotropina (ACTH) y tumores mixtos (cosecretores de hormona del crecimiento y prolactina).

Análisis estadístico:

Todo el análisis estadístico se realizó con el software SPSS para Windows, Rel. 10.0 (Chicago: SPSS Inc.). Las variables continuas son reportadas como media. Se utilizaró prueba chi cuadrada para las variables categóricas, y con t student no pareada para las variables continuas. Se consideró como significativo una $p < 0.05$.

VI. Resultados

Se analizaron 156 casos con diagnóstico de hiperprolactinemia, de los cuales 22 eran hombres (14.1%) y 134 mujeres (87.9%) con edad al momento del diagnóstico de 29 años rango de 14- 71 años. Tenían historia de hipertensión arterial 3 pacientes (1.9%), epilepsia 7 (4.5%), depresión 13 (8.3%) , síndrome de ovarios poliquísticos en 14 (18%) hipotiroidismo en 35 (22.4%), artritis reumatoides 2 (1.3%) , lupus eritematoso sistémico 1 (0.6%) intolerancia a los carbohidratos 26 (16.7%), obesidad 25 (16%), diabetes mellitus tipo 1 en uno (0.6%), diabetes mellitus tipo 2 en 7 (5.1%).Tenían historia de utilización de fármacos antidepresivos 12 pacientes (7.7%), estrógenos en 39 (25%), bloqueadores dopaminérgicos en 3 (1.9%), benzodiazepinas en 3 (1.9%) Antipsicóticos en uno (0.6%).

Tabla 1. Principales síntomas de los pacientes con hiperprolactinemia.

Síntomas	No.	%
Galactorrea	101	75.37%
Alteraciones menstruales	101	75.37%
Infertilidad	15	9.6%
Alteraciones visuales	25	16%
Cefalea	35	22.4%
Ginecomastia	4	18.18%
Disminución de la libido	5	22.7%
Disminución del vello	3	1.9%

De las causas de hiperprolactinemia 103 pacientes presentaron adenoma productor de prolactina (66%), si se toman en cuenta los tumores mixtos como adenomas productores de prolactina y hormona del crecimiento la cifra aumenta a 68%, hiperprolactinemia no tumoral en 25 (16.01%) y otros tumores en 28 (17.9%).

Tabla 2. Características de los pacientes con prolactinomas

Características	No. (%)	Rango	p
	103 (66)		
Mujer	89 (85.4)		
Edad (promedio)	26 años	14- 48 años	
Hombre	14 (13.6)		
Edad (promedio)	34.5 años	20 – 70 años	
Microprolactinoma	60 (58.25)		
Macroprolactinoma	43 (41.7)		
Diámetros del tumor en mm			
Microprolactinoma	5.6mm	1.7- 9mm	<0.001
Macroprolactinoma	21.39mm	10-57mm	
Nivel de prolactina ng/ml			
Microprolactinoma	77.88 ng/ml	35.33- 185ng/ml	0.006
Macroprolactinoma	148.23 ng/ml	34.70- 1167ng/ml	

Se realizó el análisis de los niveles de prolactina entre microprolactinoma y macroprolactinoma mediante la curva ROC para determinar el valor de prolactina que puede diferenciar entre micro y macroprolactinoma.

Figura 1. Curva ROC de los niveles de prolactina en microprolactinoma

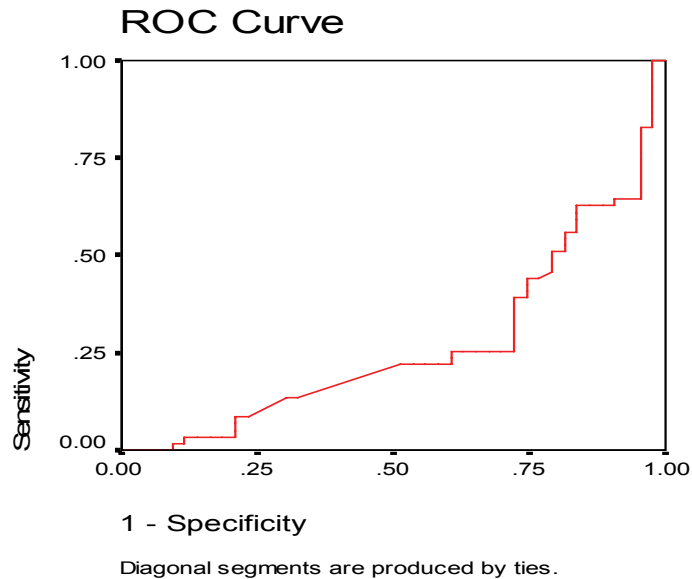
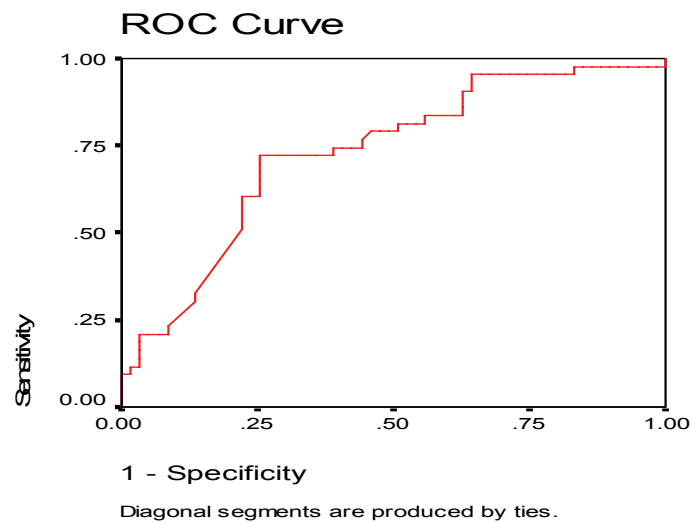


Figura 1. El área bajo la curva en microprolactinoma fue de 0.270. En la **figura 2** se determinó el nivel de prolactina en macroprolactinoma se observo el área bajo la curva de 0.730 y se calculo del punto de corte para determinar macroprolactinoma fue de 207ng/ml.

Figura 2. Curva ROC de los niveles de prolactina en macroprolactinoma



En 25 casos (16.01%) la causa de hiperprolactinemia fue no tumoral, 23 eran mujeres (92%) y 2 hombres (8%) .

Tabla 3. Características de los pacientes con hiperprolactinemia de causas no tumorales.

Características	Farmacológicas	Idiopática	Macroprolactina	Hipotiroidismo
No. (%)	14 (9%)	6 (3.8%)	3 (1.9%)	2(1.28%)
Edad (promedio)	30.5 años	27.53años	20.6 años	23.5 años
Rango	18-50 años	21-40 años	18- 25 años	22 – 25 años
IMC kg/mt ²	24.7	27.53	25	26
Nivel de prolactina	61.9ng/ml	62.47 ng/ml	75.21ng/ml	63.ng/ml
Rango	29- 160ng/ml	34.39- 125ng/ml	63-89ng/ml	60- 66 ng/ml

Otros tumores asociados con hiperprolactinemia fueron 28 casos (17.9%) con edad promedio de 34 años rango (17- 64 años), 21 son mujeres (75%) y 7 hombres (25%), con índice masa corporal promedio de 26.7kg/mt² rango de 20-38. El diámetro promedio del tumor fue de 19.92mm, de estos 4 son microadenomas (14.3%) y 22 macroadenomas (78.6%) y 2 aracnoidocele (1.2%). Con niveles de prolactinas promedio de 64.31ng/ml rango de 28-186ng/ml. De los tumores productores de hormona del crecimiento (GH) y niveles de prolactinas altos por datos compresivos del tallo hipofisario fueron 9 (5.8%). Se consideraron tumores mixtos los productores de GH y niveles de prolactinas altos que respondieron al tratamiento con agonistas dopaminérgicos y presentaban datos clínicos de hiperprolactinemia; fueron 4 (2.6%)

Tabla 4. Tumores asociados con hiperprolactinemia.

Tumores	N	%
Productor de GH	9	5.8
Tumores Mixtos	4	2.6
No productor	11	7.1
Aracnoidocele	2	1.2
Productor de ACTH	1	0.6
Germinoma	1	0.6

El tratamiento de 103 pacientes con adenoma productor de prolactina, 10 casos fueron sometidos a cirugía transesfenoidal (9.7%) de estos, 4(3.9%) presentaron apoplejía pituitaria y uno recibió radioterapia, 77 pacientes recibieron solamente tratamiento con agonistas dopaminérgicos y en 15 paciente no se obtuvo seguimiento

Tabla 5. Agonistas dopaminérgicos utilizados, dosis y duración del tratamiento.

Características	Bromocriptina	Cabergolina
Dosis (promedio)	5mg	0.75mg
Rango	2.5 – 15mg	0.25- 2mg
Duración (meses)	22.43 meses	30.06 meses
Rango	2-67 meses	1-76 mese

La respuesta del tratamiento en 77 pacientes que recibió solamente agonistas dopaminérgicos, con un tiempo promedio de seguimiento de 35.6 meses, rango de 3-78 meses, el tamaño promedio del tumor basal en resonancia magnética fue de 10.99 mm con rango de 2mm- 55 mm . En un segundo control radiográfico en 51 pacientes el tamaño promedio del tumor fue de 6.40mm con rango de 0- 40mm, observándose una reducción del 42 % del tamaño del tumor.

Desenlaces de los pacientes con prolactinomas 73 casos tuvieron buena respuesta (70.2%), abandono en 21 (20%), persistencia del prolactinoma en 8 (7.7%), recaída en un caso (1%).

VII. Discusión

La prolactina es secretada por las células lactotropas de la hipófisis anterior y se halla sujeta al efecto inhibitorio de la dopamina del hipotálamo y cualquier causa que interfiera con la síntesis, el transporte a la glándula hipofisaria o la acción sobre los receptores de dopamina produce hiperprolactinemia.

Presentamos 153 casos con diagnóstico de hiperprolactinemia; la etiología más frecuente fue adenoma productor de prolactina representando el 66% de los casos. De los 103 prolactinomas diagnosticados, 60 (58.25%) han correspondido con microprolactinomas, con nivel de prolactina promedio de 77.88ng/ml (35.33-185ng/ml) y 43(41.7%) a macroprolactinomas, nivel de prolactina promedio de 148.23ng/ml (34.70- 1167ng/ml). Con los niveles de prolactina en los macroprolactinomas con frecuencia se ha observado discrepancias: tumores grandes con hiperprolactinemia leve suelen ser prolactinomas atípicos, peor diferenciados y por lo tanto menos sensibles al tratamiento con agonista dopaminérgicos y el efecto de gancho debido a niveles muy elevados de prolactina secretado por el macroadenoma saturan los ensayos y dan una cifra aparentemente baja (entre 20 y 200ng/ml), que podrían hacer confundir el macroprolactinoma con un macroadenoma no productor.³² Estos datos encontrados coinciden con los datos en las diferentes series en donde la causa más frecuente son los microprolactinomas.¹¹ Se observó el predominio del sexo femenino 89 (85.4%), masculino 14 (13.6%). Mediante el análisis de la curva ROC el área bajo la curva en microprolactinoma fue 0.270 y en macroprolactinoma fue 0.730 con valor de corte de prolactina de 207ng/ml, para determinar macroprolactinomas, que coincide con el punto de corte reportado en la literatura en macroprolactinomas.

32,34

En relación a la segunda causa de hiperprolactinemia son otros tumores; 28 casos (17.9%) presentaron a su ingreso hiperprolactinemia debido a la disminución del tono inhibitorio de la dopamina sobre las células lactotropas. Las lesiones a nivel del tallo e hipotalámica producen hiperprolactinemia leve o moderada; generalmente menor de 150 ng/ml. En estos pacientes se

reportaron niveles promedio de prolactina de 64.31ng/ml con un mínimo de 28ng/ml y máximo de 186 ng/ml, con rango similares de prolactina determinados en microprolactinomas. El tumor más importante en nuestra casuística son los tumores no productores con 11 casos (7.1%), acromegalia con 9 casos (5.8%) y tumores mixtos (cosecreción de GH / prolactina) 4 casos (2.6%); que en algunas serie representa el 10% de los casos de prolactinomas.²⁰

La tercera causa de hiperprolactinemia fueron las no tumorales con 25 casos (16.01%); por fármacos fueron 16 casos (9%) con niveles promedio de prolactina de 61.9ng/ml y rangos de 29-160ng/ml; los fármacos antipsicóticos utilizados risperidona se reporta que produce alteración en los niveles de prolactina en más del 50% de los pacientes que la utilizan; de los antidepresivos tricíclicos utilizados fueron amitriptilina e imipramina que han reportado incremento de los niveles de prolactina en casos aislados. Las causas idiopáticas se reportaron 6 casos (3.8%) con nivel de prolactina promedio de 62.47ng/ml; en estos casos no se documentó uso de fármacos, comorbilidades asociadas con hiperprolactinemia, ni la presencia de adenoma hipofisario. Algunos de estos casos corresponden a pequeños microadenomas que no visualizan con la resonancia magnética y un 10% de ellos serán visibles entre 2 y 6 años. En otros casos se trata de un trastorno transitorio y autolimitado que se resuelve espontáneamente³². Se reportaron 3 casos (1.3%) de macroprolactina; con niveles de prolactina promedio de 75.21ng/ml; en estos pacientes la elevación de prolactina se asocio con enfermedades reumatológicas como lupus eritematoso generalizado y artritis reumatoide; se considera que esta variante de prolactina puede estar presente del 10% al 30% de los pacientes con hiperprolactinemia; su presencia debe sospecharse en toda hiperprolactinemia sin causa definida con escasa o nula sintomatología, a pesar de las concentraciones séricas elevadas de prolactina y con escasa o nula respuesta a los agonistas dopaminérgicos^{7, 9,32}. La baja frecuencia reportada en macroprolactina es debido que la determinación no se ha venido realizando en nuestro laboratorio de forma rutinaria a todos los sueros hiperprolactinémicos, sino solamente cuando es solicitado expresamente por sospecha clínica. Dos casos (1.28%) fue por hipotiroidismo

esto es debido del efecto que tiene la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) en el lactotrofo produciendo liberación de prolactina; con niveles de prolactina promedio de 63ng/ml. Se ha observado en otras series que el hipotiroidismo primario se asocia con un leve incremento de las concentraciones de prolactina en el 40% de los pacientes, pero valores superiores a 25 ng/ml aparecen en menos del 10%.^{14, 17 30 32}

Con respecto al tratamiento se dispone de amplia experiencia clínica con el uso de agonistas dopaminérgicos en los pacientes con prolactinomas; normaliza valores de prolactina y el patrón menstrual en el 70-80% de los casos y produce disminución del tamaño tumoral hasta en el 70% de los casos. En nuestros casos se observó en el 70% buena respuesta determinada por disminución de los niveles de prolactina y disminución del tamaño del tumor. La persistencia del prolactinoma se observó en el 7.7% esto es debido al incumplimiento del tratamiento por lo que no pudimos catalogarlo como resistencia.

VIII. Conclusiones

El hallazgo de niveles séricos de prolactina inferiores a 100ng/ml puede corresponder a cualquier etiología en ausencia de embarazo, mientras que valores superiores a 100ng/ml son objetos de atención por su potencial atención con adenomas productores de prolactina y otras causas tumorales o no tumorales. El grado de asociación es aún mayor cuando los niveles son superiores a 200ng/ml y existe suficiente acuerdo en tomar las cifras como indicativas de macroprolactinoma. Sin embargo aunque la causa orgánica más frecuente de hiperprolactinemia es el prolactinoma, es preciso admitir la existencia de otras causas.

Todos los estudios de hiperprolactinemia deberían considerar la posible presencia de macroprolactina. Esta situación puede desembocar en diagnósticos y en tratamiento inapropiados en pacientes con hiperprolactinemia.

Finalmente; debe de recalcarse que en esta serie de casos existe un potencial sesgo, relacionado con el hecho de que se evaluaron pacientes de varias consultas de subespecialidad médica; es probable que muchos casos de hiperprolactinemia leve no se hayan sido referidos a dicha consulta; es también posible que muchos casos en los que se hayan encontrado hiperprolactinemia en el contexto de una situación clínica que claramente la explique, como insuficiencia renal crónica, el diagnóstico de hiperprolactinemia no se haya consignado en el expediente. A sí los resultados podrían haber variado si la estrategia de búsqueda hubiese sido libretas de laboratorio.

IX. Anexos

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Evaluación de las causas de hiperprolactinemia.

Datos generales

Nombre:			Nº.
Registro:			
0-Edad:			
1-Sexo:	0. Femenino	1- Masculino	

2-Síntomas

0 - Galactorrea	
1- Alteraciones menstruales	
2- Infertilidad	
3- cefalea	
4- Disminución de la visión	
5-Ginecomastia	
6- Disminución de la líbido	
7- disminución del vello.	

3- Antecedentes Personales Patológicos

0-HTA			
1- Epilepsia.			
2- Depresión			
3-Enf ácido péptica			
4- Sind Ovario poliquístico			
5-Hipotiroidismo 1rio.			
6- IRC			
7- Cirrosis hepática			
8- AR			
9- LEG			
10- Obesidad	IMC		
11- Intolerancia a carboh			
12- DM			

4- Fármacos Utilizados:

0-Antidepresivos			
1- Estrógenos:			
3-Bloq dopaminérgicos	0- Metoclopramida		
	1-Domperidona		
	2-Cisapride		
	3- Otros		
4- Benzodiazepinas			
5- Cimetidina			
6- Verapamilo.			
7- Antipsicóticos.			

8- otros			
----------	--	--	--

5-Causas de hiperprolactinemia:

0-Fisiológicas	0- Estrés		
	1- Estimulación del pezón		
1-Enf. Hipótalamica			
2- Enf Hipofisaria	0- Prolactinoma		
	1- Acromegalia.		
	2- Hipofisitis linf		
	3- Aden. No Product		
	4-Silla turca vacía		
	5- Cushing		
	6- Tumor mixto		
3- Fármacos			
4- Idiopática.			
5- Macroprolactina			
6- Neuritis	7- Antecedentes Qx		

6- Niveles de Prolactina:

7 Diámetros del tumor por RM según número de estudio.

8-Agonistas dopaminérgicos utilizados en el tratamiento de las hiperprolactinemia

N0.	Fármacos	Dosis inicial	Fecha de inicio	Dosis máxima	Fecha de conclusión
0	Bromocriptina				
1	Cabergolina.				

12- Otros tratamientos:

0-	Cirugía	
1-	Radioterapia	

13- Desenlaces

0- Buena respuesta al Tx.	5- Abandono
1- Resistencia	6- Apoplejía
2- Recaída.	.
4- Mortalidad	0- causa
14- Seguimiento en meses	

X. Referencias bibliográfica

1. Vance ML, Thorner MO. Prolactin: hyperprolactinemic syndromes and management. En: Degroot LY, ed. *Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1989:408-18.
2. Andino N, Bidot C, Machado AJ. La prolactina y la infertilidad femenina. En: Padrón R. *Temas de reproducción femenina*. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1990:51-98.
3. Archer DF. Current concepts of prolactin, physiology in normal and abnormal conditions. *Fertil Steril* 1977;28:125-34. 1992;10:228-30.
4. S, Bhan Basil HY: Etiology and treatment of hyperprolactinemia. *Semin Reprod Endocrinol* AK, Scull RE. Prolactinoma in wall of ovarian dermoid cyst with hyperprolactinemia. *Obstet Gynecol* 1990;75:540-3.
5. Hatfill SJ. Hyperprolactinemia in acute myeloid leukemia and indication of ectopic expression of human prolactin in blast cell a patient of subtype M4. *Leuk Res* 1990;14:57-9.
6. Kira J. Hyperprolactinemia in Tadmor OP, Diamant I. Primary hypothyroidism presenting with amenorrhea, galactorrhea, hyperprolactinemia and enlarged pituitary. *Harefuah* 1992;122:76-80.
7. Pietrobelli DJ. Asociación prolactinoma-hipotiroidismo primario. *Neuroendocrinol Latinoam*. 1990;(Extr):39--42.
8. Pamir MN. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of idiopathic giant-cells granulomatous hypophysitis a rare cause of hyperprolactinemia. *Neurocirurgia (Stuttg)* 1993;36:20-2.
9. Palmer PE, Bogojavlensky multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1991;102:61-4.
10. Buskila D. Improvement of psoriatic arthritis in a patient treated with bromocriptine for hyperprolactinemia. *J Rheumatol* 1991;18:611-4.
11. Jara LJ, Gómez-Sánchez C, Silveira LH. Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus: asociación with disease activity. *Am J Med Sci* 1992;303:222-6.
12. Mahler C. Cushing's disease and hyperprolactinemia due to a mixed ACTH and prolactin secretion. *Endocrinol Metabol* 1981;53:863-6.
13. Schlechte JA. Clinical impact of hyperprolactinaemia. *Baillière's. Clin Endocrinol Metab* 1995;9:359-65.
14. Fideleff H, Boquete HR, Orlandi AM, Wainstein L, Holland ME. Evolución de prolactinomas en adolescentes. *Medicina (Buenos Aires)* 1991;51:121-6.
15. Cáceres O, Moloczni I, Artese R, Boero L, Driollet R, Rettori V. Síndrome de amenorrea primaria hiperprolactinémica con adenoma hipofisario. Aspectos clínicos y terapéuticos a propósito de cinco casos. *Obstet Ginecol Latinoam* 1990;8:117-24.
16. Tyson D, Reggiard D, Sklar Ch, David R. Prolactin-secreting macroadenomas in adolescents. *AJDC* 1993;147:1057-61.
17. Ciccarella E, Camanni F. Diagnosis and drug therapy of prolactinoma. *Drugs* 1996;51:954-65.
18. Strebel PM. Headache, hyperprolactinemia and prolactinomas. *Obstet Gynecol* 1986;68:195-8.
19. Cunnah D, Besser GM. Management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 1991;34:231-5.

20. Tonner MD, Schlechete J. Contemporary therapy of prolactin-secreting adenomas. *Am J Med Sci* 1993;306:395-7.
21. Ando N. Prolactin disorders in patients with habitual abortion. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1992;44:650-5.
22. Jackson RD, Wortsman J, Malarkey WB. Characterization of a large molecule weight prolactin in women with idiopathic hyperprolactinemia and normal menses. *J Clin Endocrinol Metabol* 1985;61:258-61.
23. Malarkey WB, Jackson R, Wortsman J. Long-term assessment of patient with macroprolactinemia. *Fertil Steril* 1988;50:413-8.
24. Johnson MR, Hoare RD, Cox T, Dawson JM, Maccabe JJ, Huw Llewelyn D, et al. The evaluation of patients with a suspected pituitary microadenoma: computer tomography compared to magnetic resonance imaging. *Clin Endocrinol* 1992;36:335-8.
25. Levy A, Lightman SL. Diagnosis and management of pituitary tumours. *Br Med J* 1994;308:1087-91.
26. Moseley I. Computed tomography and magnetic resonance imaging of pituitary microadenoma. *Clin Endocrinol* 1992;36:333-4.
27. Lesser RL, Zheutlin JD, Boghen D, Odel JG, Robbins RJ. Visual function improvement in patients with macroprolactinomas treated with bromocriptine. *Am J Ophthalmol* 1990;109:535-43.
28. Prager D, Braunstein GD. Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1995;24:1-14.
29. Coremlum B, Taylor PJ. Idiopathic hyperprolactinemia may include a distinct entity with a natural history different from that of prolactin adenomas. *Fertil Steril* 1988;49:544-6.
30. Felipe F, Casanueva, Mark E, Molitch, et al. Guidelines of Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical Endocrinology* 2006: 65, 265- 273.
31. E. Torres, R. Reyes, D. Fernández – García et al. Hiperprolactinemia. *Endocrinol Nutri.* 2005; 52: 59-64.
32. B Moreno, G. Obiols, C. Páramo et al. Guía clínica del manejo del prolactinoma y otros estados de hiperprolactinemia. *Endocrinol Nutri.* 2005; 54: 9-17.