



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.C.
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

PREVALENCIA DE PROLACTINOMAS
EN LA CLÍNICA DE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS
DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.C.

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE

**ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGÍA**

PRESENTA

DR. JUAN ANTONIO PERALTA CALCÁNEO

ASESOR

DR. VALENTIN SÁNCHEZ PEDRAZA
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA
MEDICO DE BASE

México, 2009.





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.

Hospital General de México, O.C.
Departamento de Investigación y Enseñanza

Dra. A. Sara Arellano Montaña
Hospital General de México, O.C.
Jefe del Servicio de Endocrinología
Profesor Titular del Curso de Endocrinología

Dr. Valentín Sánchez Pedraza
Hospital General de México, O.C.
Servicio de Endocrinología
Médico de Base
Asesor de Tesis

Dr. Juan Antonio Peralta Calcáneo
Hospital General de México, O.C.
Servicio de Endocrinología
Residente Segundo Año Endocrinología

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por otorgarme la vida y la fuerza para lograr mis objetivos.

A mis Padres, por su invaluable amor y dedicación.

A mis hermanos y sobrinos, por su incondicional amor.

A Benjamín, por su tolerancia, apoyo y confianza.

A mis maestros Dr. Valentin y Dra. Sara, mis ejemplos a seguir.

A mis amigos del curso, por su amistad.

ÍNDICE

Hoja de firmas.....	2
Resumen.....	4
Agradecimientos.....	6
Título.....	7
Introducción.....	8
Objetivo general.....	17
Objetivo específico.....	17
Justificación.....	18
Material y Métodos.....	19
Diseño.....	19
Grupo de estudio.....	19
Criterios de selección.....	19
Definición de variables.....	21
Proceso de resultados y análisis estadístico.....	22
Resultados.....	23
Características generales.....	23
Características por tamaño tumoral.....	25
Características por género y tamaño tumoral.....	25
Anexo.....	28
Discusión.....	33
Bibliografía.....	36

RESUMEN

Prevalencia de prolactinomas en la clínica de Hipotálamo-Hipófisis del Hospital General de México O.C.

OBJETIVO

Identificar la prevalencia de prolactinomas de pacientes que acuden a la clínica de hipotálamo-hipófisis del Hospital General de México, O.C.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, no experimental, descriptivo, transversal. Grupo de estudio: Archivo con los expedientes de pacientes que acuden a la clínica de hipotálamo-hipófisis del Hospital General de México, O.C. Diagnosticados con prolactinoma. Edad, género, prolactina inicial al momento del diagnóstico, tamaño tumoral, síntomas y signos clínicos, tratamiento farmacológico, si requirió procedimiento quirúrgico.

RESULTADOS

De 702 expedientes analizados, 480 (68.37%) tienen diagnóstico de adenoma hipofisiario. Se encontró 263 casos de adenoma hipofisiario productor de prolactina (prolactinoma), que corresponde al 37.46% del total de todos los diagnósticos realizados en la clínica de hipotálamo-hipófisis y equivale al 54.79% del total de los adenomas hipofisarios diagnosticados. El 65.7% fueron microprolactinomas y el 34.2% fueron macroprolactinomas. En el género femenino, 167 (63.4%) pacientes tuvieron microprolactinomas y 79 (30.0%) tuvieron macroprolactinomas; en el género masculino, 11 (4.18%) pacientes tuvieron macroprolactinomas y 6 (2.28%) tuvieron microprolactinomas. Existe variabilidad de los síntomas en prolactinoma que depende del género donde se manifieste la enfermedad.

DISCUSIÓN

A pesar de carecer con estadísticas mexicanas para saber la incidencia y prevalencia de la enfermedad en la población general de esta entidad, el comportamiento y la historia natural de la misma se observa similar a lo descrito en la literatura. La edad de aparición es en adultos jóvenes y de mayor predominio en mujeres.

TÍTULO

Prevalencia de prolactinomas en la clínica de Hipotálamo-Hipófisis del Hospital General de México O.C.

INTRODUCCIÓN

La hipófisis anterior es una glándula heterogénea con múltiples tipos celulares que secretan hormonas con funciones únicas. Estas hormonas secretadas por la adenohipófisis son esenciales para la reproducción, crecimiento, homeostasis metabólica y respuesta al estrés. Cada una de estas hormonas secretadas participa en un sistema regulatorio complejo que incluye glándulas periféricas o tejidos blanco, siendo contralada por un mecanismo hipotalámico regulatorio distinto y por sistemas de retroalimentación.¹

La prolactina es sintetizada en las células de lactotrofo localizada en la adenohipófisis que comprende del 10 al 20% de las células hipofisarias. Los lactotrofos son derivados de una línea celular común al somatotrofo (mamosomatotrofo) que son las últimas líneas celulares en diferenciarse durante el desarrollo embrionario. El desarrollo y la diferenciación de la adenohipófisis requiere de una expresión secuencial de varios factores de transcripción (Pit-1 y PROP-1).^{2,3} La prolactina es una proteína de una cadena simple de 198 aminoácidos con un peso molecular de 23kDa y mantiene similitud con la hormona de crecimiento. La principal función de la prolactina en mamíferos es la estimulación de la lactancia y la modulación de la conducta maternal.⁴ Sus efectos son mediados mediante la activación de su receptor de membrana que pertenece a la familia de los receptores de citocinas tipo 1. La activación del receptor induce dimerización del receptor y activación de la cinasa de Janus 2 (JAK2) provocando subsecuentemente la fosforilación de los residuos de tirosina del receptor y otras proteínas generando activación de proteínas de transcripción como STAT1-5 y cinasas de proteínas relacionadas con Src.^{2,4} Los receptores para prolactina están presentes en el hígado, ovario y glándulas mamarias.⁵

La regulación de la prolactina es única, la influencia hipotalámica sobre su secreción es mas inhibitoria que estimuladora. Esta regulación es provista

primariamente por la dopamina hipotalámica. La interrupción del tallo hipotálamo-hipofisiario incrementa la secreción de prolactina. El sistema dopaminérgico tuberoinfundibular (TIDA) es el principal regulador de la secreción de prolactina. La dopamina interactúa con el lactotrofo a través del sistema portal hipotálamo-hipofisiario e inhibe la secreción, la expresión génica de prolactina y la proliferación del lactotrofo. La inhibición de la prolactina se produce en minutos tras la exposición a dopamina uniéndose a receptores de dopamina tipo 2 (D2) lo que conduce a hiperpolarización de la membrana celular e inactivación de los canales de calcio dependiente de voltaje. La inhibición de la proliferación del lactotrofo se produce en días y es mediado por el bloqueo mitogénico por la inhibición de las acciones del AMPc.^{2,4}

La prolactina regula su propia liberación a través de un mecanismo de retroalimentación de asa corta, acoplándose a receptores de prolactina sobre el sistema dopaminérgico hipotalámico (modulando la actividad de la tirosina hidroxilasa → enzima limitante para la síntesis de dopamina). Inversamente a la secreción de los niveles de prolactina sucede lo contrario.^{2,4}

Hay muchos factores estimuladores de la secreción de prolactina como hormona liberadora de tiropropina (TRH), oxitocina, factores de crecimiento y estrógenos. Otros factores como la liberación dependiente del sueño (elevación al inicio del sueño).^{2,4}

Los adenomas hipofisarios son la tercera causa más común de las neoplasias intracraneales en cirugía. Tienen una frecuencia del 10 al 15% de las neoplasias intracraneales, y son causa del 10% del tratamiento neuroquirúrgico de las mismas.⁶ Estimaciones basadas en tamizajes por imágenes de resonancia magnética demostraron que cerca del 10% de la población general presenta anomalías hipofisarias consistente con la presencia de microadenomas.⁷ La incidencia, prevalencia en los servicios quirúrgicos son necesariamente estimaciones, dado los diferentes patrones de presentación, la alta proporción de

enfermedad oculta y los variables puntos de referencia. Sin embargo, la incidencia global de los adenomas hipofisarios con manifestaciones clínicas es alrededor 15 a 20 por millón por año y un cuarto a un tercio de estos requieren intervención quirúrgica.⁸

Aproximadamente el 50% de los adenomas hipofisarios recién diagnosticados son prolactinomas. Los adenomas endocrinológicamente inactivos (incluyendo la mayoría de los gonadotropos) representan cerca el 30%, los adenomas del somatotropo representa del 15 al 20%, los adenomas del corticotropo del 5 al 10% y los adenomas del tirotropo menos del 1%.⁹ Los carcinomas hipofisarios como la enfermedad hipofisaria anterior metastásica constituye menos del 0.2% de los adenomas.¹⁰ Mas del 99.9% de los adenomas hipofisarios se mantienen como microadenomas ocultos y del 0.025% que se manifiesta clínicamente, alrededor de la mitad son detectados en estado de microadenoma (menos de 1cm de diámetro sin evidencia de distorsión de la silla turca) y sin expansión.¹¹ El aumento significativo de los microadenomas y en particular de los microprolactinomas ocurre en menos del 5%.⁷ En conclusión, la prevalencia de los adenomas hipofisarios clínicamente significativos es entre el 2 al 2.5 por cada 10,000, pero puede ser tan alta como de 9 por cada 10,000. Los microadenomas ocurren del 50-60% del total de los adenomas hipofisarios y no demuestran mayor crecimiento a largo plazo. La proporción restante, los macroadenomas también se mantienen tróficamente estáticos, algunos pueden expandirse lentamente sobre un periodo de años.⁸

No está claro si las células hipofisarias que se creen que tienen una implicación en la función celular terminal son capaz de desdiferenciarse y contribuir a incrementar la actividad trófica de nuevos subtipos celulares diferenciados.^{12,13,14}

Aunque la demostración de que la mayoría de los adenomas hipofisarios es monoclonal, el origen indica que las neoplasias hipofisarias surgen de la replicación de una simple célula mutada y las causas genéticas que confieren el

crecimiento se mantiene aún poco definido.^{15,16} Por ejemplo, una mutación bien identificada en adenomas hipofisarios es la mutación de la subunidad alfa que se une a la nucleótido guanina, 1 gen (GNAS1) denominado proteína GS para gsp, que aparece en el 30 al 40% de los adenomas secretores de hormona de crecimiento (GH) y en el 5 al 10% de otros tipos tumorales.^{17,18} En ausencia de mutaciones genéticas, cambios en la expresión de proto-oncogenes o genes supresores de tumor se han documentado.

El conocimiento sobre los eventos moleculares generados sobre la proliferación del lactotrofo es limitada en comparación con otros tipos celulares. Pese a que los prolactinomas son los tumores hipofisarios mas frecuentes, son infrecuentemente extirpados quirúrgicamente lo que resulta en pocos estudios de biología molecular. Sin embargo, muchas observaciones clínicas sugieren la existencias de múltiples procesos en la formación de prolactinomas. Los defectos moleculares responsables para la proliferación del lactotrofo son probablemente heterogéneos. En seguimientos a largo plazo de pacientes con microprolactinomas sugieren que estos tumores tienen un bajo o ninguna tendencia a crecer en el transcurso del tiempo.¹⁹

Existen muy pocos proto-oncogenes encontrados en prolactinomas siendo estas mutaciones o sobreexpresiones. La excepción es la representada por la mutación puntual del gen RAS (Gly12Val), este gen codifica para una proteína de unión para GTP implicada en la traducción de señales de factores de crecimiento. Esta mutación fue identificada en un prolactinoma insualmente agresivo y resistente a inhibición dopaminérgica.²⁰ Ninguna mutación en las proteínas de unión GTP heterotrimérica ha sido identificado en prolactinomas. Hay ausencia de mutaciones en el gen GS en prolactinomas. Aunque el somatotrofo y el lactotrofo derivan de la misma línea celular, la activación de la cascada de AMPc resulta de la expresión del oncogen gsp se ha observado ser solo señal de proliferación solo para adenomas productores de GH.^{17,18}

Los adenomas hipofisarios tienen diversas secreciones de sustancias (potencial secretora, de diferenciación y de proliferación) y expresión de receptores específicos. Evidencias obtenidas en experimentos *in vitro* e *in vivo* en modelos animales experimentales sugieren que las células del lactotrofo secretan factor de crecimiento nervioso (NGF) junto con prolactina. En pacientes afectados con microprolactinomas se confirmó que NGF es liberado al torrente circulatorio paralelamente a la secreción de prolactina. También se ha demostrado que células de prolactinomas resistente a tratamiento médico, no expresan receptor para D2 y no secretan NGF. El NGF es capaz de restaurar la respuesta a agonistas dopaminérgicos en células de prolactinomas resistentes a tratamiento induciendo expresión de receptor D2.²¹

De los 4 receptores que median la señalización para factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), la expresión aberrante del receptor para FGF tipo 1 truncado en su porción N terminal, ha sido reportado en el 40% de los adenomas hipofisarios incluyendo los prolactinomas.²²

Los prolactinomas, así como el resto de los subtipos y particularmente los tumores secretores de hormonas de comportamiento invasivo, expresan PTTG (gen hipofisario transformador de tumores), es un miembro de la familia de genes, localizado en el cromosoma 5q33 y causa transformación celular e inducción tumoral *in vitro*.²³ El mecanismo de acción del mismo radica en que los estrógenos inducen sobreexpresión de PTTG y esto provoca la expresión de factor 2 de crecimiento de fibroblastos (bFGF) que genera angiogénesis, formación tumoral y progresión.²⁴

Se ha demostrado recientemente usando anticuerpos específicos de conformación e inmunohistoquímica en células de prolactinomas resistentes a bromocriptina, mutaciones del gen p53 (gen supresor de tumores); e interesantemente este fenotipo es revertido tras la administración de NGF.²⁵ Los tumores hipofisarios son parte del síndrome de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM1), el gen

implicado en la enfermedad ha sido implicado en la génesis de los adenomas hipofisarios esporádicos, el producto del gen MEN1 que codifica a la proteína menina, tiene muchas acciones sobre factores de transcripción implicados en la proliferación celular. La mutación de MEN en análisis sistemáticos de tumores hipofisarios de pacientes con MEN1 y sin NEM1, demostraron: el tener la mutación del gen, el comportamiento, el tamaño, y la respuesta al tratamiento es más agresivo.²⁶

Las causas de hiperprolactinemia pueden dividirse en causas fisiológicas, farmacológicas y patológicas. Los niveles normales de prolactina son de 25ng/dl en mujeres y menos de 20ng/dl en hombres, pero el rango normal debe de ser ajustado al ensayo específico usado. Para la determinación inicial deben obtenerse de 2 a 3 muestras separadas al menos por un lapso de 15 a 20 minutos después de haber obtenido un acceso venoso, después de una hora de despertar o de comer y el paciente en posición sentada.²⁷

Los prolactinomas son los adenomas hipofisarios más frecuentes que van de 45 al 50%. Tienen una incidencia de 6 a 10 casos por millón de habitantes por año. En esta entidad clínica puede traslaparse a una prevalencia de 60 a 100 casos por millón de habitantes aproximadamente.^{28,29} La prevalencia de los prolactinomas; varía con la edad y el género. En adultos jóvenes, los prolactinomas ocurren más frecuentes en mujeres en relación con hombres, el pico de edad en las mujeres es entre los 20 y 50 años de edad con una relación mujeres:hombres de 10:1, mientras que no hay diferencias de sexo en adultos mayores. El comportamiento y la historia natural de la enfermedad tienden a ser más evidente en las mujeres y ser además de inicio temprano, lo que permite la detección de microprolactinomas. En hombres por otro lado, puede ser más retrasado el diagnóstico, generalmente manifestado como disminución de la libido y con hallazgos de macroprolactinomas con mayor frecuencia.^{29,30} En edades pediátricas y en adolescentes, los prolactinomas son raros pero representan aproximadamente la

mitad de todos los adenomas hipofisarios, además persiste el predominio del género femenino.³²

Los carcinomas hipofisarios son muy raros, cerca de 140 casos han sido reportados en la literatura; de estos 47 casos de prolactinomas malignos han sido descritos. Los prolactinomas malignos no presentan signos clínicos distintos de los tumores benignos y la apariencia radiológica puede simular al de un adenoma. El estudio histopatológico no permite una fácil diferenciación entre adenomas y carcinomas bien diferenciados. El diagnóstico es realizado por las múltiples recurrencias, ineficacia progresiva al tratamiento o por el descubrimiento de las metástasis. El pronóstico es pobre con sobrevivencia de los casos descrito del 50% a 1 año.³¹

Para el diagnóstico diferencial deben excluirse causas secundarias con un interrogatorio clínico adecuado, la exploración física, el análisis bioquímico sobre el funcionamiento renal y hepático, examen de embarazo y determinación de hormona estimulante de la tiroides (TSH).²⁷ Hay que considerar también dos condiciones bioquímicas en el diagnóstico de la hiperprolactinemia: la presencia de macroprolactinemia y el efecto “de gancho”.³³

Al excluir causas secundarias, estudios de imagen deben realizarse para investigar tumores hipotálamo-hipofisarios. La resonancia magnética nuclear es considerada el método de imagen más sensible para identificar tumores hipofisarios. Sin embargo, se mantiene controversial que grado de elevación del nivel de prolactina sérica requiere estudio de imagen de resonancia magnética. Algunos autores recomiendan un estudio de imagen si la prolactina es mayor de 100ng/ml o para todos los niveles de prolactina persistentemente elevados sin identificación de causa secundaria.³⁴

La hiperprolactinemia está asociada con la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-gonada, a través de la inhibición de la secreción de GnRH (hormona liberadora de

gonadotrofinas), inhibe la liberación de LH (hormona luteinizante), FSH (hormona folículoestimulante) y altera directamente la esteroidogénesis gonadal, causante de las manifestaciones clínicas. En mujeres se presenta clásicamente como el síndrome de galactorrea-amenorrea y en hombres las manifestaciones son incompetencia eréctil, disminución de la libido y ginecomastia. Síntomas neurológicos (cefalea, alteraciones visuales, diplopía, parálisis de nervios craneanos) son condiciones encontradas en pacientes con macroadenomas o adenomas gigantes.²⁷ Otras características clínicas son osteopenia, resistencia a la insulina y se ha encontrado asociación de hiperprolactinemia con enfermedades autoinmunes.^{35,36}

Las consideraciones generales de tratamiento en pacientes con prolactinoma son: reducción del tamaño tumoral, normalización de la prolactina con restauración de la función gonadal y sexual (incluyendo fertilidad), normalizar la función hipofisiaria.²⁷

La intervención farmacológica es considerada como la primera línea de terapia, siendo los agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, cabergolina, quinagolida, pergolide). Estos agonistas poseen farmacocinética diferente con resultados variables, debido a que poseen selectividad diversa a los receptores de dopamina D2. La cirugía es reservada para pocos pacientes, estos son aquellos con intolerancia o resistencia al tratamiento farmacológico. Y en casos con prolactinomas invasores o recidivantes, la radioterapia es otra opción terapéutica cuando las otras medidas terapéuticas han fallado.³⁷

Se obtienen buenos resultados con el tratamiento farmacológico, tanto micro y macroadenomas tienen normalización de la prolactina, resolución de los síntomas. La respuesta al tratamiento depende de la sensibilidad a los agonistas dopaminérgicos y al menor tamaño tumoral. Los macroprolactinomas tienen mayor probabilidad de recidivar en el crecimiento tumoral o en la secreción de prolactina al suspender el tratamiento farmacológico. En terapia crónica con agonistas

dopaminérgicos después de 3 años; se encontró del 30 al 40% de remisión a largo plazo en pacientes con microprolactinomas. Aunque en la actualidad se requieren análisis prospectivos para definir la duración óptima del tratamiento.^{32,38}

OBJETIVO GENERAL

Identificar la prevalencia de prolactinomas de pacientes que acuden a la clínica de hipotálamo-hipófisis del Hospital General de México, O.C.

OBJETIVO ESPECÍFICO

- Conocer la prevalencia de microprolactinomas de pacientes que acuden a la clínica de hipotálamo-hipófisis del Hospital General de México.
- Conocer la prevalencia de macroprolactinomas de pacientes que acuden a la clínica de hipotálamo-hipófisis del Hospital General de México.
- Conocer la distribución de los prolactinomas por género y tamaño tumoral.
- Comparar los hallazgos estadísticos con lo reportado en la literatura mundial.
- Identificar las manifestaciones clínicas de los pacientes con prolactinomas y compararla con los hallazgos reportados en la literatura.

JUSTIFICACIÓN

De los adenomas hipofisarios funcionales los prolactinomas son los mas frecuentes reportados en la literatura, teniendo importancia clínica por las repercusiones en la función gonadal y reproductiva.

Hasta el momento no conocemos la prevalencia de esta patología en población mexicana por lo que es importante conocer la misma para estimar si la forma de presentación es similar a la reportada en literatura internacional y poder determinar la respuesta a tratamiento.

Posteriormente utilizar esta información para calcular las necesidades de cuidados y el gasto económico que esto representa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estudio retrospectivo, no experimental, descriptivo, transversal.

Grupo de estudio

Archivo con los expedientes de pacientes que acuden a la clínica de hipotálamo-hipófisis del Hospital General de México.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes registrados en la clínica de hipotálamo-hipófisis del Hospital General de México.
- Pacientes diagnosticados con prolactinoma.

Criterios de no inclusión:

- Pacientes no registrados en la clínica de hipotálamo-hipófisis del Hospital General de México.
- Hiperprolactinemia de causa secundaria.

Criterios de exclusión

- Expediente con carencia de información requerida.
 - Edad, género, prolactina inicial al momento del diagnóstico, tamaño tumoral (microprolactinoma o macroprolactinoma), síntomas y signos clínicos (cefalea, amenorrea, galactorrea, incompetencia erectil, libido, alteraciones visuales), tratamiento farmacológico indicado (pergolide, bromocriptina o cabergolide), si se requirió tratamiento quirúrgicos en casos especiales.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Prevalencia

Es el número o proporción de personas con un diagnóstico presente o pasado de prolactinoma hipofisario en una población definida.

Prolactinoma

Adenoma hipofisario productor de prolactina.

Microprolactinoma

Adenoma hipofisario productor de prolactina identificado por estudio de imagen con diámetro menor 10mm

Macroprolactinoma

Adenoma hipofisario productor de prolactina identificado por estudio de imagen con diámetro mayor o igual de 10mm

Hiperprolactinemia

Elevación sérica anormal de prolactina. Los niveles normales de prolactina son de 25ng/dl en mujeres y menos de 20ng/dl en hombres.

PROCESO DE RESULTADOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados serán concentrados en hoja de cálculo de Microsoft Office Excel.

Se determinarán medidas de tendencia central (promedios y rangos) y así también porcentajes de los eventos para la significancia estadística.

Se reportarán los resultados más significativos en gráficas y tablas.

RESULTADOS

Se revisó el archivo de la clínica de hipotálamo-hipófisis perteneciente al servicio de Endocrinología del Hospital General de México. De 702 expedientes analizados, se encontró que 480 (68.37%) tienen diagnóstico de adenoma hipofisario.

Se encontró 263 casos de adenoma hipofisario productor de prolactina (prolactinoma), que corresponde al 37.46% del total de todos los diagnósticos realizados en la clínica de hipotálamo-hipófisis y equivale al 54.79% del total de los adenomas hipofisarios diagnosticados. (Anexo - Gráfica 1)

Características generales

De los 263 prolactinomas investigados, incluyendo microprolactinomas (adenomas menores a 10mm de diámetro) y macroprolactinomas (adenomas igual o mayores de 10mm de diámetro) encontramos que el promedio de edad en la presentación de la enfermedad es de 30.85 años con rangos que van de los 14 a los 58 años de edad, con una mediana de 30 años y una moda en 29 años.

La distribución por género encontrada en nuestra población de estudio fue de 246 (93.54%) mujeres y de 17 (6.46%) hombres. (Anexo - Gráfica 2)

La cifra promedio de prolactinoma fue 418.35ng/ml en todos los pacientes diagnosticados con prolactinoma. Los rangos de los niveles séricos de prolactina fueron con un valor mínimo de 20.2ng/ml hasta 13,403ng/ml. Estas variaciones son muy amplias ya que corresponden a la población total de pacientes con prolactinomas sin correlacionar con el tamaño tumoral.

Existe variabilidad de los síntomas en prolactinoma que depende del género donde se manifieste la enfermedad.

Mujeres:

En orden decreciente el porcentaje de presentación de las manifestaciones clínicas encontradas en nuestra población de estudio fue: galactorres en el 86.58%, oligo-amenorrea 86.17%, cefalea 41.05%, disminución de la libido 18.69% y alteraciones visuales en el 14.22%. (Anexo -Tabla 1)

Hombres:

En orden decreciente el porcentaje de los síntomas encontrados fueron: disminución de la libido 82.35%, cefalea en el 76.47%, incompetencia eréctil en 64.7%, alteraciones visuales en 58.82%, galactorrea y ginecomastia en 11.76% en cada respectivamente. (Anexo - Tabla 2)

Tratamiento farmacológico se indicó al 100% de la población estudiada, encontrándose diferencias en el agonista dopaminérgico prescrito: bromocriptina en el 33.0%, pergolide en el 31.5% y cabergolide en el 35.3%. El tratamiento quirúrgico se registró en el 11.7% del total de pacientes.

Se realizó análisis detallado que se catalogó en dos grupos:

- Por tamaño tumoral.
- Por tamaño tumoral y por género.

Características por tamaño tumoral

Del total de prolactinomas ya mencionado, el 65.7% (n=173) fueron microprolactinomas y el 34.2% (n=90) fueron macroprolactinomas. (Anexo - Gráfica 3)

En microprolactinomas

Edad promedio de 31.2 años con rango entre 14 a 58 años, nivel sérico de prolactina promedio 112.49ng/ml con rangos de 20 a 987ng/ml.

En macroprolactinomas

Edad promedio de 30.1 años con rango entre 16 a 57 años, nivel sérico de prolactina promedio 1006.29ng/ml con rangos de 44.8 a 13,403ng/ml.

Características del grupo por género y tamaño tumoral

En el género femenino, 167 (63.4%) pacientes tuvieron microprolactinomas y 79 (30.0%) tuvieron macroprolactinomas; en el género masculino, 11 (4.18%) pacientes tuvieron macroprolactinomas y 6 (2.28%) tuvieron microprolactinomas. (Anexo - Gráfica 4)

Mujeres con microprolactinoma

Edad promedio de 30.9 años con rango entre 14 a 53 años, nivel sérico de prolactina promedio 107.64ng/ml con rangos de 29 a 597ng/ml. Las manifestaciones clínicas en orden decreciente en porcentaje de frecuencia: galactorrea y oligo-amenorrea de 82.6% respectivamente, cefalea en 29.3%,

disminución de la libido en 17.9% y alteraciones visuales 2.3%. El 100% de las pacientes recibió tratamiento con agonista dopaminérgico: 35.3% con bromocriptina, el 33.5% con pergolide y 28.7% con cabergolide. Se encontró 1 caso sometido a resección quirúrgica, fue catalogado como resistencia a agonistas dopaminérgicos (dosis máxima Pergolide 0.075mg/día), posterior a evento quirúrgico con criterios de curación con prolactina con rangos de 10 a 22ng/ml. (Anexo - Tabla 3)

Mujeres con macroprolactinoma

Edad promedio de 29.4 años con rango entre 16 a 57 años, nivel sérico de prolactina promedio 910.72ng/ml con rangos de 44 a 13,403ng/ml. Las manifestaciones clínicas en orden decreciente en porcentaje de frecuencia: galactorrea en 94.9%, oligo-amenorrea de 93.6%, cefalea en 65.8%, alteraciones visuales en 39.2% y disminución de la libido en 20.2.9%. El 100% de las pacientes recibió tratamiento con agonista dopaminérgico: 24.0% con bromocriptina, el 27.8% con pergolide y 43.0% con cabergolide. El 30.37% (24 pacientes) fue sometido a resección quirúrgica. Los motivos de los procedimientos quirúrgicos: 8 por síndrome quiasmático (4 a pesar de ya haber iniciado con agonista dopaminérgico), 1 disminución agudeza visual súbita y datos de hemorragia hipofisaria en la resonancia magnética, 2 por ser catalogados como secreción conjunta con hormona de crecimiento y los 13 pacientes restantes fueron referidos en el postquirúrgico por haber sido evaluados inicialmente en el servicio de neurocirugía de forma inicial, sin evaluación endocrinológica previa. Todos los casos continúan recibiendo agonista dopaminérgico a diferentes dosis por hiperprolactinemia postquirúrgica. (Anexo - Tabla 4)

Hombres con microprolactinoma

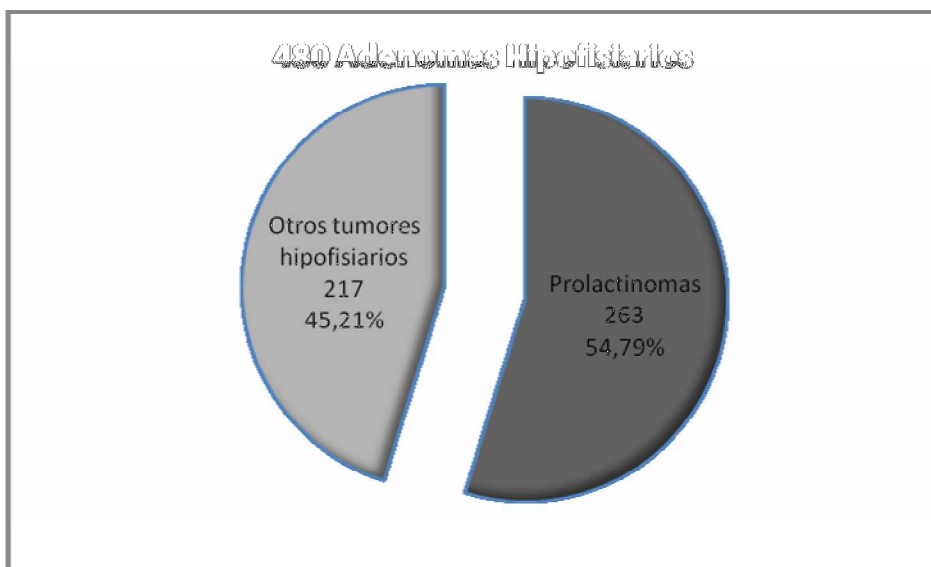
Edad promedio de 39 años con rango entre 31 a 58 años, nivel sérico de prolactina promedio 247.65ng/ml con rangos de 55 a 987ng/ml. Las

manifestaciones clínicas en orden decreciente en porcentaje de frecuencia: disminución de la libido en 66.6%, incompetencia eréctil en 50% y cefalea en 33%. No se encontraron pacientes con alteraciones visuales ni galactorrea. El 100% de los pacientes recibió tratamiento con agonista dopaminérgico: 66.6% con bromocriptina y 33.3% con cabergolide. Se encontró 1 caso (16%) que se sometió a resección quirúrgica, fue indicación inicial de neurocirugía y referida al servicio de endocrinología en el postquirúrgico. (Anexo - Tabla 5)

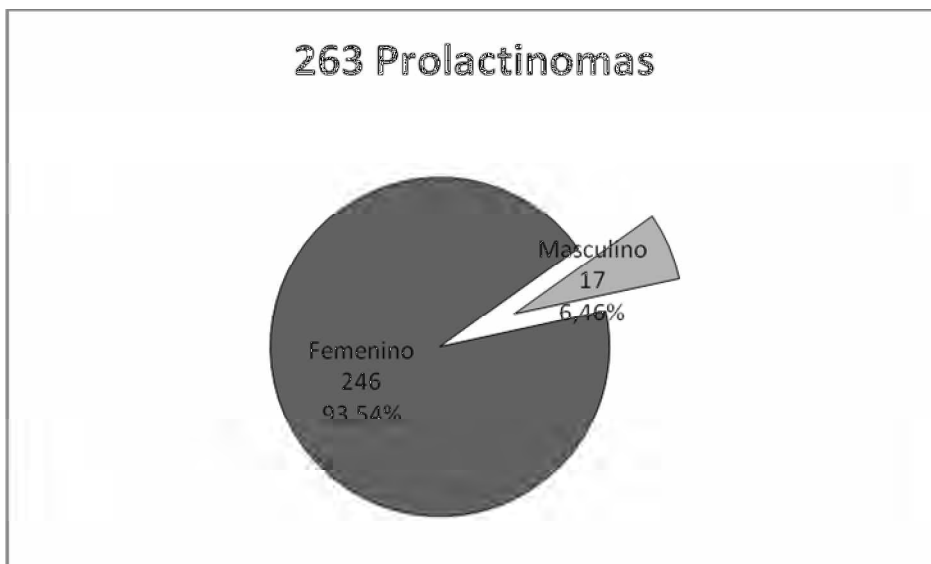
Hombres con macroprolactinoma

Edad promedio de 35 años con rango entre 25 a 45 años, nivel sérico de prolactina promedio 1692.5ng/ml con rangos de 241 a 4785ng/ml. Las manifestaciones clínicas en orden decreciente en porcentaje de frecuencia: cefalea en el 100%, alteraciones visuales y disminución de la libido en el 90% respectivamente, incompetencia eréctil en 72.7% y galactorrea en 18.1% El 100% de los pacientes recibió tratamiento con agonista dopaminérgico: 9.0% con bromocriptina, 27.2% con pergolide y 63.6% con cabergolide. El 45% (n=5) de los pacientes fue sometido a resección quirúrgica. De los pacientes a los que se realizó resección quirúrgica fueron: 4 que presentaron disminución de la agudeza visual y fueron evaluados inicialmente por el servicio de neurocirugía y 1 por diagnosticarse con secreción conjunta con hormona de crecimiento. (Anexo - Tabla 6)

ANEXO



Gráfica 1. Frecuencia de prolactinomas en el total de los tumores hipofisarios.



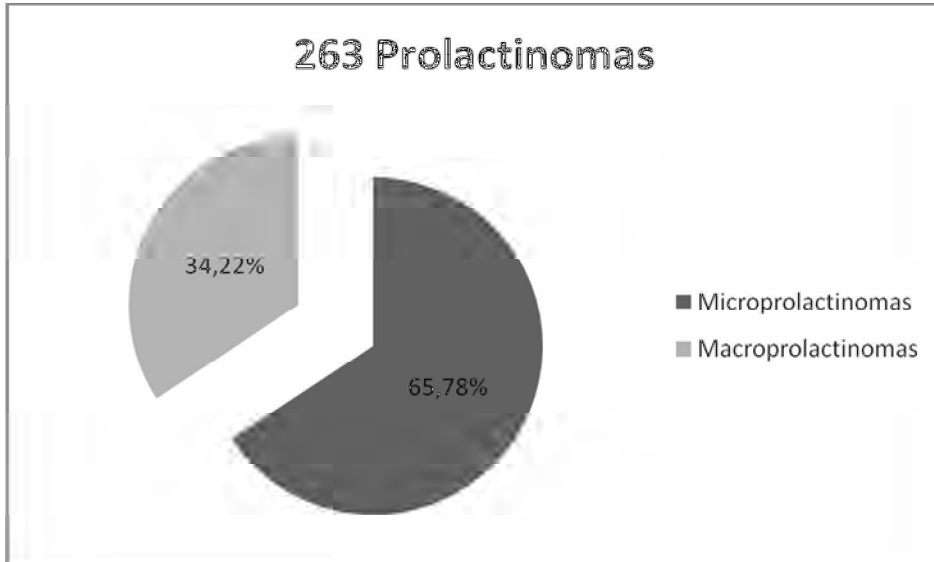
Gráfica 2. Distribución por género de los prolactinomas.

Síntoma	# Pacientes	%
Galactorrea	213	86.5
Oligo-amenorrea	212	86.1
Cefalea	101	41
Disminución libido	46	18.6
Alteraciones Visuales	35	14.2

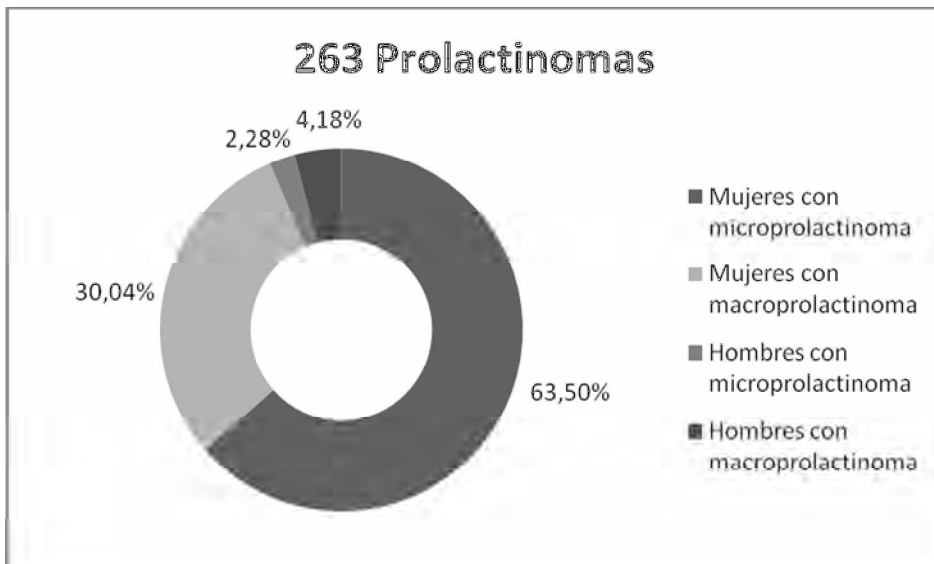
Tabla 1. Porcentaje de presentación de manifestaciones clínicas género femenino.

Síntoma	# Pacientes	%
Disminución libido	14	82.3
Cefalea	13	76.4
Incompetencia eréctil	11	64.7
Alteraciones Visuales	10	58.8
Galactorrea	2	11.7

Tabla 2. Porcentaje de presentación de manifestaciones clínicas género masculino.



Gráfica 3. Frecuencia de microprolactinomas y macroprolactinomas en el grupo de estudio.



Gráfica 4. Distribución de los prolactinomas por tamaño tumoral y género.

Síntoma	# Pacientes	%
Galactorrea	138	82.6
Oligo-amenorrea	138	82.6
Cefalea	49	29.3
Disminución libido	30	17.9
Alteraciones Visuales	4	2.39

Tabla 3. Porcentaje de síntomas en mujeres con microprolactinoma

Síntomas	# Pacientes	%
Galactorrea	75	94.9
Oligo-amenorrea	74	93.6
Cefalea	52	65.8
Alteraciones Visuales	31	39.2
Disminución libido	16	20.25

Tabla 4. Porcentaje de síntomas en mujeres con macroprolactinoma

Síntoma	# Pacientes	%
Disminución libido	4	66.6
Incompetencia eréctil	3	50
Cefalea	2	33.3
Alteraciones Visuales	0	0
Galactorrea	0	0

Tabla 5. Porcentaje de síntomas en hombres con microprolactinoma

	# Pacientes	%
Cefalea	11	100
Disminución libido	10	90.9
Alteraciones Visuales	10	90.9
Incompetencia eréctil	8	72.7
Galactorrea	2	18.1

Tabla 6. Porcentaje de síntomas en hombres con microprolactinoma

DISCUSIÓN

Siendo el Hospital General de México un centro de tercer nivel de atención, unidad de referencia nacional, encontramos una cantidad elevada de pacientes con prolactinomas. A pesar de carecer con estadísticas mexicanas para saber la incidencia y prevalencia de la enfermedad en la población general de esta entidad, el comportamiento y la historia natural de la misma se observa similar a lo descrito en la literatura. Se menciona en un artículo de Daly A., et al¹¹ que los tumores hipofisarios pudieran estar presentes hasta en 1 por cada 6 personas, datos obtenidos de estudios de imagen o de autopsia. Condición de probabilidad elevada que se presente en nuestro medio. Se describe en la literatura mundial que en los tumores hipofisarios en general, el 45 a 50% corresponde a prolactinomas.²⁸ Cifra semejante en frecuencia que encontramos en nuestro grupo de estudio 54%. La edad de aparición es en adultos jóvenes y de mayor predominio en mujeres.³² La edad promedio de aparición de la enfermedad fue alrededor de los 30 años y la mayor parte de los pacientes fueron mujeres, el 90% en nuestro grupo de estudio. Situación que provoca bloqueo en forma importante la vida reproductiva al ocasionar un bloqueo en el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. En la revisión de nuestro grupo de estudio, era motivo de consulta la problemática de la infertilidad (9.1%) asociada al síndrome de amenorrea-galactorrea. Se encontró 24 casos con infertilidad dentro del cuadro sintomático; 23 mujeres (7 con macroprolactinoma y 16 microprolactinomas) y 1 hombre (microprolactinoma) siendo el motivo de evaluación clínica. Como se describe en los reportes internacionales, el prolactinoma con mayor frecuencia en hombres, es el macroadenoma.²⁸ Ocurriendo el mismo comportamiento en nuestro estudio, de 4.18% para los macroprolactinomas y de 2.28% para los microprolactinomas de la población total con prolactinomas. El porcentaje de presentación de prolactinomas según el tamaño tumoral en hombres, 64.7% se presentó como macroprolactinoma y el 35.3% como microprolactinoma. Esto debido a lo descrito

al comportamiento clínico y la historia natural de la enfermedad en el género masculino.³²

El 5% de la población estudiada reportó embarazo en el transcurso del tratamiento del prolactinoma. Con escasos reportes bien detallados sobre la conclusión exitosa del embarazo y otros con abondo de seguimiento de la clínica de hipotálamo-hipófisis.

No se evaluó el porcentaje de reducción del nivel de prolactina con agonistas dopaminérgicos en nuestra población de estudio. El 11.7% (n=31) de los prolactinomas tuvo procedimiento quirúrgico. Un caso de (el único microprolactinoma operado) considerado como resistencia a agonistas dopaminérgicos por persistencia de los niveles de prolactina aunque sin modificación de la masa tumoral, con normalización de los niveles de prolactina sérica en el postquirúrgico, sin déficit hormonal. Los otros casos (macroprolactinomas) fueron sometidos a cirugía por compresión quiasmática y defecto campimétrico y referidos en el postquirúrgico del servicio de neurocirugía sin la evaluación endocrinológica previa. Es considerable mencionar, lo reportado en otros ensayos que hasta el 10% de los prolactinomas pueden requerir tratamiento quirúrgico por falta de respuesta o por defecto campimétrico principalmente y otras indicaciones son apoplejía hipofisiaria con signos neurológicos, macroprolactinomas quísticos con síntomas neurológicos, intolerancia a agonistas dopaminérgicos y elección personal de la paciente con macroprolactinoma que desean embarazo.³² Del resultado posquirúrgico, de los 30 macroprolactinomas operados, 8 quedaron con panhipopituitarismo que ameritaron sustitución hormonal. Posterior a resección quirúrgica, todos los pacientes con macroprolactinomas continuaron con requerimiento de agonista dopaminérgico debido a persistencia de hiperprolactinemia a pesar de la disminución del tamaño tumoral con adecuada respuesta.

Al ser un estudio retrospectivo desconocemos el criterio de selección del agonista dopaminérgico (bromocriptina, pergolide o cabergolide). Se infiere que está en

relación a: 1) la tolerancia al medicamento, ya que los más selectivos a receptor D2 son los que tienen menos efectos adversos y mejor respuesta terapéutica; 2) costo, siendo elevado también en los fármacos agonistas más selectivos; 3) apego; y, 4) la elección del paciente.

Lo anterior nos da un panorama de la frecuencia de hiperprolactinemia por prolactinoma y sobre alguna de las conductas terapéuticas empleadas en la clínica de hipotálamo-hipófisis del Hospital General de México O.C. Podemos mencionar que tenemos un comportamiento clínico semejante a lo reportado a nivel mundial. Será necesario definir con mayor precisión en futuras investigaciones, el porcentaje de éxito en general sobre el tratamiento, no objetivo en nuestro estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Sam S., Frohman LA. Normal physiology of hypothalamic pituitary regulation. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37: 1-22.
- 2.- Cone RD., Low MJ., Elmquist JK., et al. Neuroendocrinology. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, et al, editors. *Williams textbook of endocrinology*. 10th edition. Philadelphia: Saunders; 2003; 81–177.
- 3.- Ben-Jonathan N., Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev* 2001; 22: 724-63.
- 4.- Bole-Feysot C., Goffin V., Edey M., et al. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev* 1998; 19: 225-68.
- 5.- Nagano M., Kelly PA. Tissue distribution and regulation of rat prolactin receptor gene expression. Quantitative analysis by polymerase chain reaction. *J Biol Chem* 1994; 269: 13337–45.
- 6.- Sceithauer BW., Gaffey TA., Lloyd RV., et al. Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas. *Neurosurgery* 2006; 59: 341-53.
- 7.- Molitch ME. Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin NorthAm* 1997; 26: 725-40.
- 8.- Levy A. Molecular and Trophic mechanisms of tumorigenesis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37: 23-50.

- 9.- Lindholm J., Juul S., Jorgensen JOL., et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 117-23.
- 10.- Scheithauer RF., Young WFJ., Horvath E., et al. Silent corticotroph carcinoma of the adenohypophysis: a report of five cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 477-86.
- 11.- Daly AF., Rixhon M., Adam C., et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4769-75.
- 12.- Nolan LA., Lunness HR., Lightman SL., et al. The effects of age and spontaneous adenoma formation on trophic activity in the rat pituitary gland: a comparison with trophic activity in the human pituitary and in human pituitary adenomas. *J Neuroendocrinol* 1999; 11: 393-401.
- 13.- Taniguchi Y., Tamatani R., Yasutaka S., et al. Proliferation of pituitary corticotrophs following adrenalectomy as revealed by immunocytochemistry combined with bromodeoxyuridine-labeling. *Histochem Cell Biol* 1995; 103: 127-30.
- 14.- Nolan LA., Levy A. A population of non-LH/non-ACTH-positive cells in the male rat anterior pituitary responds mitotically to both gonadectomy and adrenalectomy. *J Neuroendocrinol* 2006; 18: 655-61.
- 15.- Alexander JM., Biller BMK., Bikkal H., Zervas NT., et al. Clinically non functioning pituitary adenomas are monoclonal in origin. *J Clin Invest* 1990; 86: 336-40.

- 16.- Herman V., Fagin J., Gonsky R., Kovacs K., Melmed S. Clonal Origin of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1427-33.
- 17.- Vallar L., Spada A., Giannattasio G. Altered Gs and adenylate cyclase activity in human GH-secreting pituitary adenomas. *Nature* 1987; 330: 566-67.
- 18.- Landis C., Masters SB., Spada A., Pace AM., Bourne HR., Vallar L. GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenyl cyclase in human pituitary tumours. *Nature* 1989; 340: 692-96.
- 19.- Spada A., Mantovani G., Lania A. Pathogenesis of prolactinomas. *Pituitary* 2005; 8: 7-15.
- 20.- Karga HJ., Alexander JM., Hedley-Whyte ET., Klibanski A., Jameson JL. Ras mutations in human pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 914-19.
- 21.- Sigala S., Martocchia A., Missale C., Falaschi P., Spano P. Increased serum concentration of nerve growth factor in patients with microprolactinoma. *Neuropeptides* 2004; 38: 21-24.
- 22.- Ezzat S., Zheng L., Zhu XF., Wu GE., Asa SL. Targeted expression of a human pituitary tumor-derived isoform of FGF receptor-4 recapitulates pituitary tumorigenesis. *J Clin Invest* 2002; 109: 69-78.
- 23.- Pei L., Melmed S. Isolation and characterization of a pituitary tumor-transforming gene (PTTG). *Mol Endocrinol* 1997; 11: 433-41.
- 24.- Serri O., Noiseux D., Robert F., Hardy J. Lactotroph hyperplasia in an estrogen treated male-to-female transsexual patient. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3177-79.

- 25.- Facchetti M., Uberti D., Memo M., Missale C. Nerve growth factor restores p53 function in pituitary tumor cell lines via trkA-mediated activation of phosphatidylinositol 3-kinase. *Mol Endocrinol* 2004; 18: 162-72.
- 26.- Verges B., Boureille F., Goudet P., Murat A., Beckers A., Sassolas G., Cougard P., Chambe B., Montvernay C., Calender A. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 457-65.
- 27.- Casanueva FF., Molitch ME., Schlechte JA., et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 265-73.
- 28.- Ciccarelli A., Daly AF., Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary* 2005; 8: 3-6.
- 29.- Davis JR., Farrell WE., Clayton RN. Pituitary tumours. *Reproduction* 2001; 121: 363-71.
- 30.- Colao A., Lombardi G. Growth-hormone and prolactin excess. *Lancet* 1998; 352: 1455-61.
- 31.- Petrossians P., De Herder W., Kwekkeboom D., Lamberigts G., Stevenaert A., Beckers A. Malignant Prolactinoma discovered by D2 receptor imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 398-01.
- 32.- Mancini T., Casanueva FF., Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37: 67-99.
- 33.- Smith TP., Kavanagh L., Healy ML., et al. Technology insight: measuring PRL in clinical samples. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 279-89.

34.- Bayrak A., Saadat P., Mor E., et al. Pituitary imaging is indicated for the evaluation of hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 2005; 84: 181-85.

35.- Kok P., Roelfsema F., Frolich M., et al. Activation of dopamine D2 receptors simultaneously ameliorates various metabolic features of obese women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291: 1038-43.

36.- Alvarez NJ., Cobarrubias CA., Escalante TF., et al. Bromocriptine in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Lupus* 1998; 7: 414-19.

37.- Giorgio CP. Current treatment issues in female hyperprolactinemia. *Europ J Obstetrics Gynecol Rep Biol* 2006; 125: 152-64.

38.- Schlechte JA. Long-term management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2861-865.