

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA  
"ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES"**

**SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA REPRODUCTIVA**

**"PREVALENCIA DE HIPERPROLACTINEMIA EN  
PACIENTES CON INFERTILIDAD Y ENDOMETRIOSIS"**

## **Tesis**

**Que para obtener el título de:  
ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA  
DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

**PRESENTA:  
DR. JOSÉ LUIS RUVALCABA ALFARO**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO**

**DIRECTOR DE TESIS  
DR. JULIO FRANCISCO DE LA JARA DÍAZ**

**ASESOR METODOLÓGICO  
DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ**



MÉXICO, D.F. 2010



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.

## **AUTORIZACIÓN DE TESIS**

### **TÍTULO:**

**“PREVALENCIA DE HIPERPROLACTINEMIA EN PACIENTES CON  
INFERTILIDAD Y ENDOMETRIOSIS”**

---

**DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

---

**DR. CARLOS RAMIREZ ISARRARAZ  
SUBDIRECTOR ACADEMICO Y DE GESTIÓN EDUCATIVA**

---

**DR. JULIO FRANCISCO DE LA JARA DÍAZ  
DIRECTOR DE TESIS**

<b>ÍNDICE DE CONTENIDO</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>Capítulo1. Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>Marco teórico .....</b>	<b>2</b>
<b>Planteamiento del problema.....</b>	<b>15</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>15</b>
<b>Objetivo.....</b>	<b>16</b>
<b>Hipótesis:.....</b>	<b>16</b>
<b>Capitulo 2 Material y métodos .....</b>	<b>17</b>
<b>Tipo de estudio.....</b>	<b>17</b>
<b>Unidades de investigación.....</b>	<b>17</b>
<b>Lugar y duración.....</b>	<b>17</b>
<b>Criterios de inclusión y exclusión.....</b>	<b>17</b>
<b>Definiciones operativas.....</b>	<b>18</b>
<b>Variables del estudio .....</b>	<b>19</b>
<b>Descripción general del estudio.....</b>	<b>19</b>
<b>Recolección de datos.....</b>	<b>19</b>
<b>Análisis de datos.....</b>	<b>19</b>
<b>Capítulo 3 Resultados .....</b>	<b>20</b>
<b>Capítulo 4 Discusión.....</b>	<b>25</b>
<b>Capítulo 5 Conclusiones.....</b>	<b>27</b>
<b>Capítulo 6 Referencias bibliográficas.....</b>	<b>28</b>

<b>ÍNDICE DE TABLAS</b>	<b>PÁGINA</b>
Tabla 1. Características de la población en estudio.....	20
Tabla 2. Características clínicas y demográficas de la población de estudio n=142. ....	21
Tabla 3. Distribución de pacientes según el grado de endometriosis	21
Tabla 4. Niveles de prolactina en mujeres con endometriosis de acuerdo a la severidad de la enfermedad.....	22
Tabla 5. Grados de endometriosis en pacientes con normo e hiperprolactinemia.....	22
Tabla 6. Características hormonales de pacientes con normo e hiperprolactinemia .....	23
Tabla 7. Hallazgos laparoscópicos.....	24
Tabla 8. Tasa de embarazo.....	24

## **AGRADECIMIENTOS**

**A Dios por las pruebas que me ha dado de que existe, por darme salud, amor y una familia maravillosa.**  
**A Aran , mi mayor inspiración, amor y más grande tesoro. Gracias por acompañarme en ésta camino tan difícil.**  
**A los mejores padres del mundo, mamá y papá gracias por todo su amor, comprensión y ejemplo.**  
**A mi hermana por su apoyo incondicional.**  
**A mis maestros y compañeros.**  
**Al Instituto Nacional de Perinatología**  
**A todos con los que he compartido ésta experiencia**

## RESUMEN

**Objetivo:** Conocer la prevalencia de hiperprolactinemia en pacientes infértiles con endometriosis.. Conocer la relación entre las concentraciones de prolactina y los diferentes grados de endometriosis

**Diseño:** Observacional, transversal, retrolectivo

**Material y métodos.** Se estudiaron 244 con infertilidad primaria o secundaria, con estudios hormonales completos que fueron sometidas a laparoscopia en el servicio de infertilidad que presentaron algún grado de endometriosis

**Resultados:** Las características de la población de estudio expresadas en promedio y desviación estándar fueron: edad:  $31.4 \pm 4.15$  años, índice de masa corporal (IMC):  $25,7 \pm 3.55$ , duración de la infertilidad:  $5.2 \pm 3.27$  años, peso de  $62.3 \pm 9.02$  De las 244 pacientes estudiadas, se encontraron 177 pacientes con prolactina sérica menos a 20 ng/ml, y 67 con hiperprolactinemia, para una prevalencia de hiperprolactinemia en las pacientes con endometriosis del 27.4%. Los niveles de prolactina según el grado de endometriosis son los siguientes expresados en promedio y desviación estándar :  $17.4 \pm 10.1$ ,  $19.06 \pm 12.6$ ,  $18.1 \pm 13.23$  ,  $19.39 \pm 18.81$  en los grados I, II, III y IV respectivamente. La distribución de los grados de endometriosis en los dos grupos de pacientes fueron los siguientes:  
Pacientes con normoprolactinemia grado I: 84 ( 47% ), grado II: 39 ( 22% ) , grado III: 21 ( 12%), grado IV : 33 (19%). Pacientes con hiperprolactinemia, grado I: 29 (43.2%), grado II: 16 (24%), grado III: 11 (16.4%) y grado IV: 11 (16.4%).

**Conclusiones:** No encontramos relación entre los niveles séricos de prolactina y la severidad de la endometriosis. Se ha sugerido una relación causal entre endometriosis e hiperprolactinemia en pacientes con infertilidad, pero no se ha comprobado debido a que los estudios son poco concluyentes y contradictorios

## ABSTRACT

**Aim of the study:** To know the prevalence of hyperprolactinaemia in infertile patients with endometriosis. To know the relation between concentrations of prolactin and the different stages of endometriosis

**Design:** Observational, transversal, retrolective

**Material and methods:** 244 patients studied with primary or secondary infertility, with complete hormonal studies and laparoscopy, presenting some stage of endometriosis

**Results:** The characteristics of the population of the study were: age:  $31.4 \pm 4,15$  years, body mass index (BMI):  $25,7 \pm 3,55$ , duration of infertility:  $5.2 \pm 3,27$  years, weight of  $62,3 \pm 9.02$ . 200 of the 177 patients, came up with less than 20 ng/ml prolactin, and 67 with hyperprolactinaemia, for a prevalence of hyperprolactinaemia of 27.4%. The prolactin levels according to the stage of endometriosis are the:  $17.4 \pm 10.1$ ,  $19.06 \pm 12.6$ ,  $18.1 \pm 13.23$ ,  $19.39 \pm 18.81$  in stages I, II, III and IV respectively. The endometriosis stages distribution in both groups of patients were: patients with normoprolactinemia stage I: 84 patients (47%), stage II: 39 patients (22%), stage III: 21 patients (12%) stage IV: 33 patients (19%). Patients with hiperprolactinemia, stage I: 29 patients (43,2%), stage II: 16 patients (24%), stage III: 11 patients (16,4%) and stage IV: 11 patients (16,4%).

**Conclusions:** We did not find relation between prolactin levels and the severity of endometriosis. One has suggested a causal relation between endometriosis and hyperprolactinaemia in patients with infertility, but it has not been verified because studies are shortly conclusive and contradictory.

# Capítulo 1.

## INTRODUCCIÓN

La infertilidad es definida como la imposibilidad para lograr el embarazo después de 12 meses de relaciones sexuales sin protección anticonceptiva. En parejas normales la fertilidad se encuentra en el rango de 15 a 20% por mes y disminuye con la edad. En mujeres con endometriosis e infertilidad, el rango disminuye a 2 a 10 %.

25 a 50% de las mujeres infértiles tienen endometriosis, así como 30 a 50% de las mujeres con endometriosis son infértiles. Hay una alta prevalencia de endometriosis en mujeres infértiles, alrededor del 48%, otros estudios confirman que las mujeres infértiles tienen 6 a 8 veces más posibilidades de tener endometriosis que una mujer sana.

El mecanismo por el cual la endometriosis es causa infertilidad aun es incierto, a pesar de los muchos años de investigación. Muchas mujeres con endometriosis tienen fertilidad normal, así como otras con endometriosis mínima presentan síntomas importantes incluyendo infertilidad.

Es claro que el problema de infertilidad esta correlacionado con la extensión de la enfermedad sin embargo, se han relacionado otras anomalías en las pacientes con endometriosis como causantes de infertilidad como en el desarrollo ovocitario, secreción de prostaglandinas y citocinas, fenómenos autoinmunes, alteraciones en la receptibilidad endometrial, anovulación, defectos en la fase lútea, trastornos hormonales como la hiperprolactinemia .

Desde hace tiempo se ha reportado la frecuente presencia de hiperprolactinemia en pacientes infértiles con endometriosis, pero es aún controversial si la secreción anormal de prolactina está directamente relacionada con la infertilidad de las pacientes con endometriosis.

En el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, en la evaluación inicial de la pareja infértil, se estudia el factor endocrino-ovárico, donde se incluye entre otros, niveles de prolactina, posteriormente, cuando así lo amerita, se les realiza laparoscopia diagnóstica, encontrando en un número considerable pacientes con endometriosis; si bien, a nivel mundial se ha encontrado relación entre hiperprolactinemia y endometriosis , en nuestra Institución no contamos con publicaciones al respecto.

## MARCO TEÓRICO

La presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina, es una patología que a pesar de llevar siglo y medio de haber sido descrita como tal y reconocida como entidad clínica por Sampson, todavía en la actualidad continua siendo una enfermedad controvertida y enigmática; de etiología no bien conocida, con una fisiopatología poco entendida, difícil de diagnosticar por clínica, cuya evolución es incierta y por lo tanto, sin una terapéutica adecuada para todas las pacientes. (1)

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria estrógeno dependiente que se define como la presencia de implantes de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. (2)

La endometriosis es una enfermedad crónica debilitante cuyas estimaciones recientes indican que afecta al 3 a 10% de las mujeres en edad reproductiva, se diagnostica en 25 a 30% de las mujeres infértiles, la padecen el 53% de las adolescentes con dolor pélvico y se encuentra en el 15 a 30% de las laparoscopias (3)

Tiene un carácter progresivo en al menos el 50% de las mujeres que la padecen, pero los factores de riesgo y el rango de afectación no son bien conocidos (D'Hooghe et al., 2006). (4)

El diagnóstico y la etapificación de la enfermedad, sin duda es indispensable para conocer el pronóstico y el manejo de la enfermedad; la historia clínica y exploración física nos pueden ayudar al diagnostico debido a varios hallazgos como dolor pélvico crónico, dismenorrea, la presencia de masas anexiales, un útero en retroversión, nodularidades en fondo de saco, pero no son diagnósticos. El ultrasonido puede ayudar para establecer un diagnóstico presuntivo, pero es necesaria la laparoscopia para la confirmación. (5)

La endometriosis es una enfermedad heterogénea que puede ir desde lesiones típicas implantadas en peritoneo de 1 mm, hasta la distorsión de la anatomía con obliteración del fondo de saco o quistes endometriósicos mayores de 10 cm; debido a esto es necesario la etapificación de la enfermedad para el pronóstico y tratamiento. El sistema de clasificación más aceptado es sin duda el de la American Society for Reproductive Medicine (ASRM). (5)

De acuerdo a la ASMR, la endometriosis se clasifica en cuatro estadios; mínima, leve, moderada y severa (ASMR, 1997). (4) El estadio de la endometriosis es correlacionado directamente con la infertilidad, pero no con el grado de dolor.(6)

La endometriosis es resultado de diversas alteraciones bioquímicas y anatómicas, en donde una de las teorías más antiguas y que aún se mantiene es la propuesta por Sampson llamada menstruación retrógrada, en donde describe que fragmentos endometriales pasan a través de las salpinges implantándose en la superficie peritoneal; ésto fue observado primeramente en primates y posteriormente en humanos y es soportada por el hecho de que la endometriosis ocurre exclusivamente en especies que menstruan.(2)

Sin embargo, la teoría de la menstruación retrograda de Sampson no soporta como éstas lesiones pueden desarrollarse, solo en algunas mujeres. Por lo que se han propuesto muchos mecanismos para explicar la fisiopatología de la endometriosis. Con el tiempo han surgido muchas teorías, sin embargo son pocas las que han perdurado con el paso del tiempo; se ha observado que la mayoría de las mujeres presentan menstruación retrograda hacia la cavidad peritoneal, pero la endometriosis solo ocurre en el 5 al 10%, por lo que esto se podría explicar por la presencia de defectos moleculares o inmunológicos. (2)

### **Cambios inmunológicos**

Algunas investigaciones sugieren que los fragmentos de endometrio procedentes de las salpinges se adhieren a defectos peritoneales microscópicos e invaden la matriz submesotelial, donde proliferan, crecen, se diseminan y algunas veces ocasionan una invasión profunda.(7)

Otros demuestran que las células epiteliales y del estroma endometrial pueden adherirse a la superficie peritoneal intacta a través de la interacción entre las integrinas y la matriz extracelular. Cualquiera que sea la forma de adhesión de las células endometriales, es posible que su habilidad para sobrevivir en localizaciones ectópicas se relacione con la inmunorreactividad aberrante inducida por las propias lesiones; lo que sitúa a la endometriosis como una enfermedad de origen multigénico. (8)

Se ha encontrado que las mujeres con endometriosis tienen un gran número de anomalías inmunológicas tanto en la inmunidad humoral como celular, aún en endometriosis mínimas; al grado que los defectos inmunológicos pueden ser considerados como el precursor de la enfermedad; se sugiere que en todas las mujeres se implantan células endometriales en el peritoneo y se forman implantes espontáneamente, los cuales aparecen y desaparecen; siendo eliminados por el sistema de defensa inmunológico normal del peritoneo, pero si éstos sistemas fallan, la enfermedad se hace presente. (9)

Existe una disminución de la inmunidad celular, tanto a nivel sistémico, como en el peritoneo pélvico, como consecuencia de una baja o ausente citotoxicidad celular contra el tejido endometrial; y que esta deficiencia de la estimulación linfocítica, es mayor conforme más avanzada está la endometriosis. (10)

Estas sustanciales alteraciones en la población de linfocitos (células B y células T) tanto en sangre periférica, como en el líquido peritoneal; debe interpretarse como una marcada diferencia en la respuesta inmunológica en las pacientes con endometriosis. A lo anterior se une una mayor actividad biológica de los leucocitos, lo que confirma la presencia de una reacción inflamatoria peritoneal. (11)

La función de los linfocitos y de las células naturales asesinas que tienen acción específica de destruir las células endometriales se encuentra alterada en estas pacientes, produciéndose la implantación y el desarrollo de las células ectópicas. (10)

Por su parte los monocitos y macrófagos, que en condiciones normales no solo constituyen el primer sistema de defensa, sino que también intervienen en la respuesta humoral, con la producción de interleucinas, citoquinas y en la diferenciación y la activación de células; también están alterados en estas pacientes; no solo en la producción y número total de células, sino sobre todo en su citotoxicidad liberando mayores cantidades de citocinas, prostaglandinas, factores de crecimiento, enzimas y otros productos secretores, lo que podría sugerir una disminución del reconocimiento de las células endometriales ectópicas y su consecuente destrucción, facilitando por contraparte su implantación y desarrollo. (12)

Dentro de estas sustancias que intervienen en el desarrollo de la endometriosis, se encuentran las citocinas, las cuales normalmente actúan en la respuesta inmune, sin embargo en estas pacientes actúan a través de las interleucinas 1, 6 y 8 a las que se pueden agregar las enzimas proteolíticas, interferon gama, etc. lo cual contribuye a la reducción de anticuerpos, a la aparición de algunos de los síntomas inespecíficos de la enfermedad y secundariamente, estimulando la producción de prostaglandinas por las glándulas endometriales, las cuales tienen un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad. (13)

En relación al importante papel de las citocinas y sus interleucinas que juegan en la etiopatología de la endometriosis, se ha visto por ejemplo que las concentraciones de interleucina 1 en el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis son altas, afectando la activación de los linfocitos T y la diferenciación de los linfocitos B, favoreciendo la angiogénesis de las lesiones endometriales a través de la inducción transcripcional del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la interleucina 6. (14)

La interleucina 6 modula la secreción de otras citocinas, promueve la activación de los linfocitos T y diferenciación de los linfocitos B, pero también inhiben el crecimiento de varias líneas celulares humanas, entre ellas las del endometrio.

Las células del estroma endometrial producen IL 6 en respuesta al estímulo de IL 1, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Se piensa que los estrógenos estimulan la proliferación del epitelio endometrial al limitar la síntesis de inhibidores del crecimiento como la IL 6; en la endometriosis los implantes parecen resistir la acción de la IL 6 como factor inhibidor del crecimiento debido a la disminución en la expresión de los receptores para ésta interleucina. (15)

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) es una citocina cuya función es crítica en la respuesta inflamatoria, su concentración es alta en el líquido peritoneal de las mujeres con endometriosis y se correlaciona con la gravedad de la enfermedad; es secretado por neutrófilos, macrófagos, linfocitos NK y estimula la síntesis de prostaglandinas por las células epiteliales endometriales, promoviendo la adhesión de las células del estroma endometrial a las células mesoteliales del peritoneo. (16)

RANTES ( Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) es una citocina cuya función es atraer monocitos, células T de memoria y eosinófilos. Se encuentra elevada en el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis y actúa atrayendo monocitos y células T al sitio de la reacción inflamatoria. (17)

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es una glucoproteína con potente actividad angiogénica, mitogénica endotelial específica y de permeabilidad vascular, su activación conduce a la expresión de un gran número de enzimas proteolíticas participantes en el proceso de angiogénesis; la cual participa en situaciones patológicas como el crecimiento de tumores, la aterosclerosis, la inflamación crónica y la endometriosis. (18)

El VEGF promueve la proliferación de células endoteliales, mantiene la viabilidad de las células sanguíneas inmaduras y facilita el reclutamiento de pericitos. En las lesiones endometriales los macrófagos activados y los neutrófilos son las fuentes secretoras de VEGF, la cual está elevado en el líquido peritoneal y en el propio endometrio ectópico, en particular en las lesiones rojas.

Resulta esencial un proceso de angiogénesis para continuar la implantación y el desarrollo de la endometriosis, por lo que el VEGF es un factor indispensable que explica la perpetración de la enfermedad, ya que abastece los vasos y el flujo sanguíneo que alimenta el tejido en una localización anormal. (19)

## Alteraciones hormonales

Anteriormente se creía que la endometriosis solo se presentaba en mujeres con trompas permeables, que menstruaban regularmente y que en general ovulaban, pero ahora sabemos que no es así. Ahora sabemos que solo en el 15% de las mujeres infértiles con endometriosis existe una buena ovulación y que la endometriosis coexiste con trastornos de la ovulación en 1 de cada 4 pacientes. (20)

En primer lugar tenemos la anovulación, ya sea por falta de crecimiento folicular o por problemas en su ruptura, persistiendo el folículo sin luteinizar o luteinizado.

Otro problema muy frecuente sobretodo en endometriosis mínimas es que el desarrollo folicular está alterado. En estos casos puede haber un crecimiento lento con alargamiento de la primera fase o simplemente un crecimiento deficiente; esto debido a que en las pacientes con endometriosis la función esteroidea de las células de la granulosa está alterada, con una consecuente disminución de producción de estradiol. (21)

Parece ser que esto es consecuencia de una alteración desde el reclutamiento folicular y su crecimiento posterior; alcanzando los folículos estadios de desarrollo menores, pudiendo haber más folículos, pero que no crecen lo suficiente. (22)

Existe también problemas en la ruptura folicular, que puede ser prematura antes de que el folículo dominante alcance su desarrollo final con la consecuente expulsión de un ovulo que no ha madurado ni iniciado su meiosis o está incompleta; o los casos de ausencia de ruptura por alteraciones en el surgimiento de la LH, tanto en cantidad como sobre todo en el momento de su aparición que es variable; ésto quizá derivado de una ausencia o deficiencia en el pico estrogénico preovulatorio, dando lugar a un folículo persistente o a la luteinización del folículo no roto. (20)

Se ha visto que éstas alteraciones están presentes en 52% de las endometriosis; teniendo el quiste funcional resultante de la persistencia folicular una prevalencia de 17% y la luteinización del folículo no roto una de 28%; aclarando que en más del 60% de los casos, el fenómeno es repetitivo. (23)

Se han reportado muchas hipótesis para explicar éstos trastornos, como la existencia de niveles de LH preovulatorios bajos, disminución en la concentración de receptores a la LH en las células de la granulosa, la presencia de un doble pico de LH, el aumento de los niveles de progesterona en la fase proliferativa del ciclo y la ausencia del surgimiento de LH; pero lo único cierto es que es resultado de una alteración en la secreción de LH y por ende de la ruptura folicular. (24)

Desde que se iniciaron los programas de reproducción asistida se sabe que la endometriosis afecta la cantidad y la calidad de los óvulos; basándose en el hecho que la recuperación de óvulos después de una hiperestimulación es menor en muchas mujeres, es decir se logran menos óvulos viables y que éstos a su vez tienen una tasa de fertilización disminuida.

Dichas alteraciones ovulares pueden ser resultado de la presencia acumulada de macrófagos activados y con toxicidad elevada o por el aumento de prostaglandinas, citocinas, interleucinas y demás sustancias dañinas que existen en exceso en el líquido peritoneal, dentro de los endometriomas y en los tejidos de éstas pacientes; y que se ha visto actúan desfavorablemente sobre las células de la granulosa modificando la masa del cumulus y posteriormente el desarrollo del cuerpo lúteo resultante.(25)

Una vez liberado el óvulo y llevado a la ampolla, otro de los trastornos ovulatorios que pueden interferir en la fertilidad es la insuficiencia del cuerpo lúteo; el resultado es una baja producción de progesterona durante la fase lútea, por corto tiempo o con aparición retrasada; con una incidencia que va de un 45 a 65 % y con la consecuente alteración del desarrollo endometrial; y lo que es más importante es que la fase lútea deficiente es recurrente en alrededor del 60% de las endometriosis.(24)

Se ha encontrado en las mujeres con endometriosis, como ya lo hemos visto en parte, diversas alteraciones en las hormonas que toman parte de la función reproductora, y que van desde modificaciones en los factores liberadores hipotalámicos, manifestadas por una anormal secreción de gonadotropinas, hasta la aparición casi siempre en exceso de otras como la prolactina.

Si iniciamos una revisión de esto veremos que frecuentemente hay una secreción inadecuada de gonadotropinas tanto de FSH, pero sobre todo de LH; la cual presenta algunas anomalías como: secreción insuficiente con niveles preovulatorios bajos, ausencia del pico preovulatorio, retardo en la aparición del pico, presencia de un doble pico. (26)

En segundo lugar tenemos la producción alterada de esteroides ováricos ; resultado en parte por la secreción inadecuada de gonadotropinas y otra por factores locales tanto intrapélvicos como intraováricos, como la presencia en exceso de prostaglandinas. Como resultado de lo anterior se tiene que en las mujeres con endometriosis, los esteroides sexuales están más elevados en el líquido peritoneal que en el plasma sanguíneo. Así mismo se ha encontrado que los niveles de endotelina 1 (inhibidor potente de la esteroidogénesis en las células de la granulosa) están aumentadas en el líquido folicular y que por el contrario la actividad de la aromatasa, el número de receptores para LH y la consecuente concentración de ésta hormona están disminuidas, lo que nos confirma la función alterada de la granulosa.(27)

Igualmente importante que la disminución en la producción de estradiol en la fase folicular son las alteraciones en la cantidad de progesterona, la cual está incrementada en la fase folicular y disminuida en la fase lútea.

El aumento de la progesterona entre los días 6 y 9 del ciclo, aunado a la menor producción de estradiol hace que la relación progesterona / estradiol sea tres veces más alta en la fase folicular tardía, ocasionando un efecto deletéreo sobre el desarrollo folicular, pero sobre todo con la maduración del ovocito.(22)

Por otro lado, la baja y retardada producción de progesterona por el anormal cuerpo lúteo hace que en la fase secretora, la relación progesterona / estradiol se disminuya, no por el aumento de los estrógenos sino por el descenso de la progesterona, lo que contribuye a la presencia de una fase lútea deficiente, abortos tempranos, así como al desarrollo de endometriosis, puesto que esta relación inversa, se encuentra igualmente en el líquido peritoneal; lo que unido al incremento de los receptores estrogénicos y la disminución de receptores a progesterona, ocasionan un medio ambiente local estrogénico, que favorece el crecimiento de los endometriomas e interfiere en la misma función ovárica. (28)

### **Endometriosis e infertilidad.**

Las mujeres con endometriosis presentan típicamente dolor pélvico crónico, masas anexiales e infertilidad

Estudios recientes indican que 25 a 50% de las mujeres infértiles tienen endometriosis, así como 30 a 50% de las mujeres con endometriosis son infértiles. Hay una alta prevalencia de endometriosis en mujeres infértiles, encontrándose en alrededor del 48%, otros estudios confirman que las mujeres infértiles tienen 6 a 8 veces más posibilidades de tener endometriosis que una mujer sana. (29)

La hipótesis de que la endometriosis causa infertilidad o disminuye la fecundidad continua siendo controversial. Existe suficiente evidencia que demuestra una asociación entre endometriosis e infertilidad, pero la causa y efecto no han sido establecidos.

En un estudio prospectivo sobre mujeres que siguieron un programa de reproducción con inseminaciones de donantes, la tasa de embarazo fue de 0.12 en mujeres sin endometriosis en comparación con el 0.036 en mujeres con endometriosis mínima. La otra premisa es que si la endometriosis causa infertilidad, la erradicación de ella mejoraría las tasas de embarazo; con respecto a esto existen varios estudios de casos y controles donde comparan los resultados entre la ablación de focos de endometriosis por laparoscopia y el manejo expectante; un estudio canadiense donde estudiaron 341 pacientes con endometriosis grados I y II con seguimiento por 36 semanas la tasa de embarazo por mes fue de 4.7 y 2.4 % en el de ablación y manejo expectante respectivamente; otro estudio italiano con 101 pacientes con endometriosis I y II con seguimiento por 52 semanas, la tasa de embarazo fue de 1.6 y 1.9 % respectivamente. (5)

Debido a esto sabemos que los mecanismos por los cuales la endometriosis es causa de infertilidad aún son inciertos, a pesar de los muchos años de investigación. Muchas mujeres con endometriosis tienen fertilidad normal, así como otras con endometriosis mínima presentan síntomas importantes incluyendo infertilidad. Es claro que el problema de infertilidad está correlacionado con la extensión de la enfermedad, ya que la distorsión anatómica ocasiona oclusión tubaria y disminución en la motilidad tubaria. (30)

Sin embargo, se han relacionado otras anomalías en las pacientes con endometriosis como causantes de infertilidad como en el desarrollo ovocitario, secreción de prostaglandinas, secreción de citocinas, fenómenos autoinmunes, alteraciones en la receptibilidad endometrial, anovulación, defectos en la fase lútea, trastornos hormonales como la hiperprolactinemia (31)

Muchos estudios han demostrado que las mujeres con endometriosis tienen mayor líquido peritoneal, con aumento en las concentraciones de macrófagos, interleucinas, prostaglandinas y otras sustancias, comentado anteriormente. El líquido peritoneal de estas mujeres contiene sustancias inhibitorias de la captura ovular evitando una interacción normal con la salpinx; estas alteraciones tendrían efectos adversos sobre el óvulo, el espermatozoide, el embrión y con la función tubaria. (13)

Se han encontrado diversas alteraciones hormonales en las pacientes con endometriosis que van desde modificaciones en los factores liberadores hipotalámicos, manifestada por una anormal secreción de gonadotropinas, hasta la aparición casi siempre en exceso de otras como la prolactina, es decir se ha demostrado que existen alteraciones hormonales a todos los niveles del eje hipotálamo hipófisis ovario, estando modificados los mecanismos de retroalimentación.(32)

La decisión clínica del manejo de infertilidad y endometriosis es difícil debido a que son pocos los estudios que muestran la evaluación y comparan la efectividad de las distintas formas de tratamiento, incluso dichos estudios muestran contradicciones y pueden ocasionar confusión.

Sin embargo la recomendación por parte de la ASRM en cuanto al tratamiento para mujeres infértiles con sospecha de endometriosis I y II es primero la realización de laparoscopia antes de ofrecer tratamiento con citrato de clomifeno, gonadotropinas o FIVTE; deben de considerarse los factores como la edad, tiempo de infertilidad, antecedentes familiares y dolor pélvico crónico.

Cuando se realice la laparoscopia, la ablación de los focos endometriósicos debe ser puesta en consideración con la paciente en vista de que realmente no se ha encontrado que mejore las tasas de embarazo, sin embargo si el dolor pélvico es característico debe realizarse la ablación. El manejo expectante posterior a cirugía es una opción solamente en mujeres jóvenes, pudiendo ofrecerse el manejo con IIU. El factor más importante sin lugar a dudas sería la edad, ya que mujeres con edad mayor a 35 años, disminuye significativamente la tasa de embarazo y aumenta el riesgo de aborto, por lo que la opción más viable en estas pacientes sería la fertilización in vitro.(5)

Para las mujeres con infertilidad y endometriosis III y IV sin otro factor identificado la cirugía laparoscópica y posible laparotomía es lo recomendado. Muchos estudios recomiendan que el tratamiento quirúrgico incrementa las tasas de embarazo; éstos mismos estudios mencionan que el manejo expectante no es una buena opción para mujeres con endometriosis moderada y severa; la opción más viable para éstas mujeres es la FIVTE.<sup>(5)</sup>

### **Endometriosis e hiperprolactinemia.**

En cuanto a la prolactina y su función en la reproducción femenina, se ha visto que no hay otra hormona con tantos efectos y posibles funciones como ésta, se han propuesto al menos 85 diferentes acciones; ésta versatilidad es debida heterogeneidad molecular. <sup>(33)</sup>

La prolactina es una hormona proteica de cadena sencilla, sintetizada y secretada por los lactótrofos del lóbulo anterior de la hipófisis, constituida por 199 aminoácidos y con un peso molecular de 23 kDa en su forma monomérica, sin embargo también puede encontrarse en forma dimérica (48 a 56kDa) o polimérica (>100kDa).

Ejerce efectos biológicos sobre diferentes procesos relacionados con la reproducción, el crecimiento y desarrollo, regulación del sistema inmunitario y el balance de líquidos y electrolitos. <sup>(34)</sup>

La tasa diaria de producción y vida media circulante de la prolactina es de 350 µg/día y de 50 a 60 minutos respectivamente. El método más utilizado para su determinación en el suero o líquidos biológicos es el radioinmunoanálisis; sin embargo existe la posibilidad de determinar el contenido de la prolactina por sus propiedades biológicas de inducir mitosis y proliferación celular. <sup>(35)</sup>

Las concentraciones circulantes de prolactina en el humano son generalmente inferiores a 20 ng/ml. Su secreción es de manera pulsátil a razón de 14 a 20 pulsos en 24 horas, de manera similar a lo que ocurre con otras hormonas hipofisiarias;<sup>(36)</sup> ésta característica de secreción pulsátil depende muy probablemente de estímulos provenientes del sistema nervioso central y de la interrupción intermitente de la actividad dopaminérgica a nivel hipotalámico. La prolactina es también secretada de manera circadiana; éste patrón está caracterizado por la elevación de las concentraciones durante el sueño y disminución de las mismas en el curso de la mañana. <sup>(37)</sup>

Las concentraciones circulantes de la prolactina son mayores en las mujeres que en los hombres, lo cual quizás es secundario al efecto de los estrógenos sobre su síntesis. Durante el ciclo menstrual, las concentraciones circulantes de la hormona tienden a ser mayores durante la fase lútea, en comparación con las observadas en la fase folicular y periovulatoria. <sup>(38)</sup>

Durante el embarazo las concentraciones circulantes de prolactina aumentan de manera progresiva y disminuyen en el postparto. En el recién nacido la prolactina circulante es 10 veces mayor que la observada en el adulto, declinando a valores normales en los primeros tres meses de vida (39)

La dopamina es considerada el inhibidor fisiológico más importante de la prolactina, éste neurotransmisor es sintetizado en el hipotálamo, a través del sistema porta es transportado hasta los lactótrofos hipofisarios, en donde interactúa con los receptores de membrana tipo D2; ésta unión resulta en la disminución de AMP cíclico. (40)

Existen, por otra parte, factores de origen hipotalámico implicados en la estimulación de la secreción de prolactina; algunos ejemplos son la hormona liberadora de tiotropina (TRH), la colecistoquinina, el péptido intrainestinal vasoactivo (VIP) y la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) como los más importantes. Otros factores hipotalámicos relacionados son los opioides, la neurotensina, la histamina, la sustancia P, la serotonina y la oxitocina. Entre los factores periféricos implicados en la regulación de la secreción de la prolactina se encuentran los glucocorticoides, las hormonas tiroideas, la insulina y los estrógenos. (38)

En cuanto a los efectos de la prolactina, en lo referente a la reproducción femenina; sabemos que concentraciones elevadas de ésta hormona ocasiona alteraciones en la función del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. En términos generales la elevación en las concentraciones circulantes de prolactina resulta en la inhibición de la actividad del pulso generador de las neuronas hipotalámicas productoras de la GnRH, afectando los patrones de secreción basal y pulsátil de las gonadotropinas, y por lo tanto la síntesis y secreción de hormonas esteroideas por el ovario. (41)

Por otro lado se ha visto que la prolactina, tiene efectos directos sobre el ovario y el endometrio, ya que la presencia de prolactina inhibe, de manera dependiente de la dosis, la síntesis de la progesterona y la actividad de la aromatasa inducida por la FSH (41)

El endometrio humano contiene receptores para la prolactina, los cuales están relacionados con los procesos de crecimiento de las células epiteliales. (42)

La prolactina desempeña un papel en la función inmunológica, ejerce un control endócrino sobre el sistema inmunológico y también actúa como una citocina, ya que es liberada en el interior de los linfocitos T, siendo capaz de regular la respuesta de éstos a través de mecanismos autócrinos y parácrinos; siendo posible que en ésta interacción con el sistema inmunológico la prolactina tenga una participación importante en la endometriosis.

La prolactina afecta de manera importante a proliferación de linfocitos y la expresión de mediadores del sistema inmunitario como las IL 2,4 y 6. (43)

En modelos animales se demostró que la prolactina activa a los macrófagos para el procesamiento de antígenos. (44)

Es posible considerar a la prolactina como un factor permisivo en el desarrollo de una respuesta anómala preexistente y es justo la manera en la que puede intervenir en la endometriosis: permitiendo y amplificando una respuesta inmunológica anormal.

La hiperprolactinemia es una condición en donde existe una elevación de los niveles séricos de prolactina por arriba de 20 ng/ml o 800 mU/l. Relativamente común en la población femenina en donde el 1% la padece. (45) La prevalencia en mujeres con amenorrea secundaria es alrededor del 10 a 25% y en 30% de las mujeres con galactorrea. Cerca del 75% con amenorrea y galactorrea presentan elevación en las concentraciones de prolactina. (46)

Dentro de las causas de hiperprolactinemia se encuentran las fisiológicas como el embarazo, la lactancia, el sueño y el estrés, (45) y entre las causas patológicas encontramos el adenoma hipofisiario el cual está presente en 30% de los casos de anovulación crónica y galactorrea. Los prolactinomas son los más comunes de los tumores funcionales que afectan a la hipófisis y su tamaño se correlaciona con la secreción de la prolactina. (47)

El hipotiroidismo primario es comúnmente causa de hiperprolactinemia dado por el efecto estimulante de la TRH, el síndrome de ovario poliquístico también es causa de hiperprolactinemia.

Ciertas drogas antidopaminérgicas como el haloperidol, fenotiazidas, metildopa, antidepresivos, anticonceptivos, metoclopramida; pueden causar hiperprolactinemia. (45)

El tratamiento de elección para hiperprolactinemia son los fármacos con actividad agonista dopaminérgica, como la bromocriptina y la cabergolina.

La bromocriptina es un derivado del ergot que estimula los receptores dopaminérgicos D2 en los lactótrofos. Actúa no solo disminuyendo la síntesis de prolactina, sino disminuye también la síntesis de ADN y ARN, la multiplicación celular y en caso de prolactinomas disminuye el tamaño del tumor.

Este tratamiento resulta en la restauración de la normoprolactinemia y en el retorno de ciclos ovulatorios en el 80 a 90% de las pacientes dentro de los dos primeros meses. (48)

En cuanto a la cabergolina difiere de la bromocriptina en su vida media, la cual es mayor, es mejor tolerada y puede administrarse vía oral una o dos veces por semana. Los efectos sobre la prolactina se inician a las tres horas, esto se debe a la lenta eliminación del tejido hipofisiario, debido a la alta afinidad de unirse a los receptores dopaminérgicos. Diferentes estudios han evaluado los efectos de la cabergolina sobre el tamaño tumoral, mostrando una reducción del 50% en aproximadamente 30% de las pacientes. (49)

Se han reportado niveles de prolactina normales en 83% de las pacientes con tratamiento con cabergolina con un 3% de abandono del tratamiento por efectos adversos en comparación al 12% con bromocriptina. (50)

Como agonista dopaminérgico es bien conocido el efecto de la cabergolina en pacientes con hiperprolactinemia, sin embargo, también se ha descrito una función antiangiogénica al inhibir la fosforilación del receptor VEGF 2; glucoproteína esencial en el proceso de angiogénesis para continuar la implantación y el desarrollo de la endometriosis. (19)

Este efecto antiangiogénico se comprobó en el tratamiento del síndrome de hiperestimulación ovárica, el cual comparte junto con la endometriosis al VEGF como mediador clave en su fisiopatología. (51)

En cuanto a hiperprolactinemia y endometriosis se ha reportado una asociación entre éstas en casi la mitad de las pacientes, es tan relevante ésta asociación, que Hirchowitz et al, al encontrar frecuentemente galactorrea en mujeres aún con ciclos menstruales regulares, mencionaba que la sola presencia de ésta hacia el diagnóstico de endometriosis; incluso acuñaron el termino de síndrome galactorrea-endometriosis. (52)

Desde hace tiempo se ha reportado la frecuente presencia de hiperprolactinemia en pacientes infértiles con endometriosis, pero es aún controversial si la secreción anormal de prolactina está directamente relacionada con la infertilidad de las pacientes con endometriosis.(52-54) Ésta, por sí misma, puede alterar la secreción de gonadotropinas y su retroalimentación y como resultado ocasionar muchos de los trastornos ovulatorios, antes descritos, como anovulación, alteración en el desarrollo folicular, fase lútea deficiente, abortos.(8)

La presencia de hiperprolactinemia se ha señalado podría ser resultado de la irritación ocasionada por los implantes endometriósicos sobre los nervios torácicos, los cuales inervan el peritoneo. (55)

Muchos investigadores creen que la hiperprolactinemia es una probable causa de endometriosis asociado a infertilidad, y han recomendado la supresión de los niveles de prolactina en éstas pacientes para mejorar las posibilidades de lograr un embarazo. (56) Sin embargo, estos estudios han sido desafiados con otros que no reportan una correlación significativa entre las concentraciones de prolactina entre las pacientes infértiles que tienen endometriosis contra las que no la tienen.(57)

Hay varios estudios en la literatura en los cuales se han medido los niveles de prolactina en las pacientes infértiles con y sin endometriosis. 5 de 7 de estos estudios reportan elevación significativa de los niveles de prolactina, mencionando a ésta como posible causa de la infertilidad, mientras que dos estudios no encontraron significancia estadística.(30)

De estos 5 estudio, uno documentó una correlación entre los estadios de endometriosis y los niveles de prolactina de 12.5, 16.5, 19.5 y 28.5 ng/ml en pacientes con estadios I, II, III y IV respectivamente, así como otro donde existía elevación de prolactina por arriba de 20 ng/ml en 6 de 11 pacientes infértiles con estadios I y II de endometriosis.(58).

El tercero reporto una elevación en los niveles séricos de prolactina en mujeres fértiles e infértiles con endometriosis I y II con respecto a las que no la presentaban. Mientras que los dos últimos también reportaban elevación de prolactina pero sin ser estadísticamente significativa. (59)

En cuanto a los estudios negativos, Arumugam midió los niveles de prolactina en 42 mujeres infértiles con endometriosis y 36 sin endometriosis, encontrando mediciones de 372 mIU/L y 333 mUI/L respectivamente (57); a esto se agrego el estudio de Machida quien analizó a 70 pacientes con infertilidad con y sin endometriosis no encontrando relación entre los niveles de prolactina y el estadio de la enfermedad.(30)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Existe evidencia que la endometriosis es causa de infertilidad, éstas pacientes presentan alteraciones hormonales como elevación en las concentraciones séricas de prolactina. Muchos investigadores creen que la hiperprolactinemia es una probable causa de endometriosis asociado a infertilidad, y han recomendado la supresión de los niveles de prolactina en éstas pacientes para mejorar las posibilidades de lograr un embarazo. Por lo que se ha recomendado como una opción terapéutica para las pacientes con infertilidad y endometriosis el tratamiento antidopaminérgico, encaminado a disminuir los niveles de prolactina.

Tomando esto en consideración, pretendemos conocer cual es la prevalencia de hiperprolactinemia en pacientes infértiles con endometriosis. Por lo que nos planteamos la pregunta de investigación ¿cual es la prevalencia de hiperprolactinemia en pacientes infértiles con endometriosis?

## **JUSTIFICACIÓN**

La endometriosis es una enfermedad crónica debilitante que afecta al 3 a 10% de las mujeres en edad reproductiva, se diagnostica en 25 a 30% de las mujeres infértiles y se encuentra en el 15 a 30% de las laparoscopias.

Con el tiempo han surgido un gran número de teorías acerca de la endometriosis, de las que figuran como las más recientes y con grandes posibilidades de trascender, la teoría inmunológica y la hormonal, como lo ha hecho la teoría de la menstruación retrograda.

Éstas teorías han encontrado correlación entre los niveles de prolactina y endometriosis relacionado con infertilidad, así como la participación de diferentes factores angiogénicos en la proliferación de ésta patología, se está investigando el efecto de dichos factores con fines terapéuticos, dentro de los tratamientos utilizados se encuentran los agonistas dopaminérgicos los cuales podrían utilizarse en hiperprolactinemia relacionada con endometriosis debido a sus efectos antiangiogénicos, sin embargo primero es necesario documentar la prevalencia de hiperprolactinemia en las pacientes con endometriosis debido a que existen pocos estudios que confirman ésta relación,

## OBJETIVOS

**Objetivo primario:** Conocer la prevalencia de hiperprolactinemia en pacientes infértiles con endometriosis.

**Objetivos secundarios.** Conocer la relación entre las concentraciones de prolactina y los diferentes grados de endometriosis. Conocer las alteraciones hormonales más comunes que padecen las pacientes con endometriosis.

## HIPÓTESIS

**Hipótesis de trabajo:** Existe una alta prevalencia de hiperprolactinemia en pacientes con endometriosis asociada a infertilidad.

**Hipótesis nula:** No existe una relación entre los niveles séricos de prolactina y endometriosis en las pacientes con infertilidad.

## Capítulo 2

### Material y métodos

#### TIPO DE ESTUDIO

Observacional, transversal, retrolectivo.

#### TIPO DE DISEÑO

Estudio de prevalencia

#### UNIDADES DE INVESTIGACIÓN

UNIVERSO: pacientes con infertilidad que acuden al INPER

UNIDADES DE OBSERVACION: Pacientes que cumplan con los criterios de inclusión

#### SELECCIÓN Y RECLUTAMIENTO DE LA MUESTRA

Método de muestreo: No probabilístico, de casos consecutivos.

**Tamaño de la muestra.** 244 pacientes

#### LUGAR Y DURACIÓN

Se realizó en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes del 1 de marzo del 2010 al 1 de julio del 2010.

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con infertilidad primaria o secundaria
- Pacientes que fueron sometidas a laparoscopia en el servicio de infertilidad.
- Pacientes que presentaron algún grado de endometriosis
- Pacientes que contaban con mediciones hormonales completos
- 

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no contaban con estudios hormonales completos.

#### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con TSH mayor de 4 mUI/L.

## **Definiciones operativas**

**Infertilidad.** Es una enfermedad, definida por la falla para lograr el embarazo después de 12 meses de relaciones sexuales sin protección anticonceptiva. La evaluación y tratamiento se puede justificar basados en la historia médica y hallazgos físicos después de 6 meses en mujeres mayores de 35 años.<sup>1</sup>

**Laparoscopia diagnóstica:** Investigación endoscópica de la cavidad peritoneal en una mujer infértil, en quien, la historia clínica, examen físico, estudios de laboratorio y gabinete no muestran una evidencia clara de enfermedad pélvica.

**Endometriosis:** Enfermedad inflamatoria estrógeno dependiente que se define como la presencia de implantes de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina

**Hiperprolactinemia:** Condición en donde existe una elevación de los niveles séricos de prolactina por arriba de 20 ng/ml o 800 mU/l

**Prevalencia:** Proporción de personas afectadas con una enfermedad particular en un determinado tiempo. También podría definirse como la probabilidad de encontrar la enfermedad en una población en cualquier período de tiempo. Es decir, los casos anteriores más los casos nuevos.

**Sensibilidad:** probabilidad de tener la prueba positiva dado que se está enfermo.

**Especificidad:** probabilidad de tener la prueba negativa dado que se está sano.

**Valor predictivo positivo:** probabilidad de estar enfermo dado que la prueba está positiva.

**Valor predictivo negativo:** probabilidad de estar sano dado que la prueba está negativa.

**Likelihood ratio (LR, Cociente de verosimilitud):** La probabilidad de que el resultado de una prueba sea visto en un paciente con la enfermedad de interés, comparado con la probabilidad de que el mismo resultado sea visto en un paciente sin la enfermedad de interés. Existen cocientes de probabilidad para pruebas positivas y para pruebas negativas.

## **VARIABLES DE ESTUDIO.**

### **Variable independiente**

#### **HIPERPROLACTINEMIA**

**Definición operacional:** Condición en donde existe una elevación de los niveles séricos de prolactina por arriba de 20 ng/mL.

**Tipo de variable:** nominal dicotómica

**Medición:** 1= SI. Prolactina mayor de 20 ng/ml.  
2= NO. Prolactina menor de 19.9 ng/ml.

### **Variable dependiente**

#### **ENDOMETRIOSIS**

**Definición:** Enfermedad inflamatoria estrógeno dependiente que se define como la presencia de implantes de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. De acuerdo a la ASMR, la endometriosis se clasifica en cuatro estadios; mínima, leve, moderada y severa

**Tipo de variable:** Ordinal.

**Medición:** 1= Mínima (I)  
2= Leve (II)  
3= Moderada (III)  
4= Severa (IV)

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

Se analizaron los expedientes de 281 pacientes con infertilidad con perfil hormonal completo a su ingreso y previo a tratamiento médico, a quienes se les encontró algún grado endometriosis por medio de laparoscopia. Se excluyeron 37 pacientes debido a que presentaron TSH mayor de 4 mUI / L.

## **RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se realizó en una base de datos electrónica en el programa Excel 2003.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó un análisis descriptivo de las características basales del grupo de estudio, utilizando medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas y medidas de frecuencia y porcentaje para variables cualitativas. Se determinó la prevalencia de endometriosis en el grupo de estudio y se realizaron pruebas de correlación entre los niveles de prolactina y el grado de endometriosis. El análisis se realizó con el programa SPSS para Windows versión 15.

## Capítulo 3

### RESULTADOS

Durante el periodo de marzo a julio de 2010, se analizaron un total de 281 expedientes de pacientes con infertilidad a las que se les diagnosticó endometriosis mediante laparoscopia; realizadas entre 2007 y 2009 ,que cumplieron con los criterios de inclusión, de las cuales se eliminaron 37 pacientes debido a que presentaron TSH mayor de 4 mUI/L, quedando una muestra de 244 pacientes que ingresaron al estudio.

Las características de la población de estudio expresadas en promedio y desviación estándar fueron: edad:  $31.4 \pm 4.15$  años, índice de masa corporal (IMC):  $25,7 \pm 3.55$ , duración de la infertilidad:  $5.2 \pm 3.27$  años, peso de  $62.3 \pm 9.02$ . (Tabla 1)

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO.**

	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>
<b>EDAD</b>	15	39	31.4	4.15
<b>DURACIÓN INFERTILIDAD</b>	1	20	5.2	3.27
<b>PESO</b>	40	92.7	62.3	9.02
<b>IMC</b>	18.3	36.2	25.7	3.55

La frecuencia de características clínicas y demográficas de la población de estudio fueron: edad menor de 20 años: 2.2%, de 21 a 29 años: 22.9%, de 30 a 34 años: 49.5% y mayor de 35 años: 25.4%, mujeres con sobrepeso: 47.2%, mujeres con obesidad: 9.8%, el tipo de infertilidad fue primaria en 70.1% y secundaria en 29.9%. (Tabla 2)

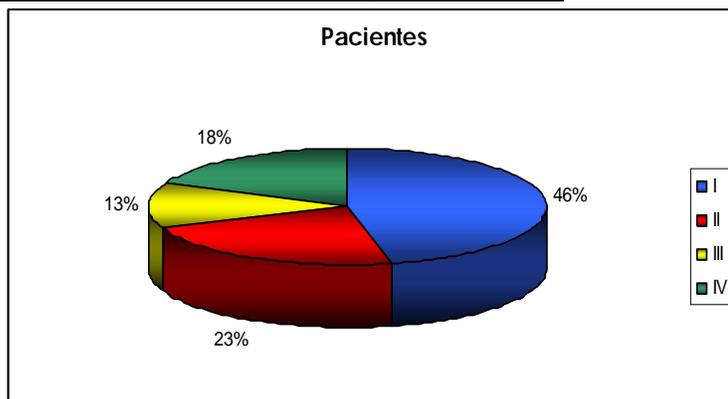
**Tabla 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO N=244**

Característica	N	%
Edad <20	5	2.2%
21-29	56	22.9%
30-34	121	49.5%
>35	62	25.4%
IMC 18-25	105	43%
25.1-29.9	115	47.2%
≥ 30	24	9.8%
Tipo de infertilidad		
Primaria	171	70.1
Secundaria	73	29.9

De las 244 pacientes estudiadas los hallazgos laparoscópicos en cuanto al grado de endometriosis fueron los siguientes: grado I: 113 pacientes (46.3%), grado II : 55 pacientes ( 22.5%), grado III 32 pacientes (13.1%) y grado IV 44 pacientes ( 18.1%) (Tabla 3)

**Tabla 3. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN EL GRADO DE ENDOMETRIOSIS. (N= 244)**

I	113 pacientes	46.3%
II	55 pacientes	22.5%
III	32 pacientes	13.1%
IV	44 pacientes	18.1%



De las 244 pacientes estudiadas, se encontraron 177 pacientes con prolactina sérica menos a 20 ng/ml, y 67 con hiperprolactinemia, para una prevalencia de hiperprolactinemia en las pacientes con endometriosis del 27.4%. Los niveles de prolactina según el grado de endometriosis son los siguientes expresados en promedio y desviación estándar : 17.4±10.1, 19.06±12.6, 18.1±13.23 , 19.39±18.81 en los grados I, II, III y IV respectivamente. ( tabla 4)

**Tabla 4. NIVELES DE PROLACTINA EN MUJERES CON ENDOMETRIOSIS DE ACUERDO A LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD.**

	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>
<b>I</b>	4,8 ng/ml	63,2 ng/ml	17,44	10,11
<b>II</b>	5,6 ng/ml	64,7 ng/ml	19,06	12,66
<b>III</b>	7,7 ng/ml	81,2 ng/ml	18,10	13,23
<b>IV</b>	4,5 ng/ml	116 ng/ml	19,39	18,81

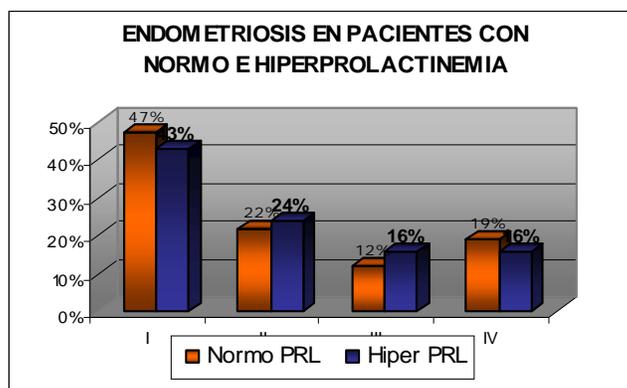
La distribución de los grados de endometriosis en los dos grupos de pacientes fueron los siguientes:

Pacientes con normoprolactinemia grado I: 84 ( 47% ), grado II: 39 ( 22% ), grado III: 21 ( 12%), grado IV : 33 (19%).

Pacientes con hiperprolactinemia, grado I: 29 (43.2%), grado II: 16 (24%), grado III: 11 (16.4%) y grado IV: 11 (16.4%). (Tabla 5)

**Tabla 5. GRADOS DE ENDOMETRIOSIS EN PACIENTES CON NORMO E HIPERPROLACTINEMIA**

	<b>Normo PRL</b>	<b>%</b>	<b>Hiper PRL</b>	<b>%</b>
<b>I</b>	84	47%	29	43.2%
<b>II</b>	39	22%	16	24%
<b>III</b>	21	12%	11	16.4%
<b>IV</b>	33	19%	11	16.4%
	177		67	



En cuanto a las características clínicas y resultados hormonales de acuerdo a los dos grupos de estudio encontramos lo siguiente: pacientes con normoprolactinemia: edad  $31.2 \pm 4.21$ , peso  $63.2 \pm 8.88$ , IMC  $26.1 \pm 3.56$ , duración de infertilidad  $5.30 \pm 3.13$ . Pacientes con hiperprolactinemia: edad  $31.7 \pm 3.85$ , peso  $60.2 \pm 9.57$ , IMC  $24.8 \pm 3.54$ , duración de infertilidad  $5.10 \pm 3.86$ . (Tabla 6)

**Tabla 6. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y HORMONALES DE PACIENTES CON NORMO E HIPERPROLACTINEMIA.**

	Normo PRL	Hiper PRL	DE	Sign.
Edad	31.2	31.7	4.14	0.584
Duración infertilidad	5.30	5.10	3.27	0.993
Peso	63.2	60.2	9.02	0.461
IMC	26.1	24.8	3.55	0.434
FSH	6.12	6.21	2.66	0.843
LH	3.90	4.06	2.82	0.520
E2	39.8	41.4	23.9	0.389
P4	8.30	9.20	8.08	0.357
TSH	1.90	2.08	0.88	0.723
T4L	1.39	1.42	0.28	0.822
T3T	122.7	122.3	23.13	0.015
PRL	12.5	33.5	12.99	0.000

Dentro de los hallazgos encontrados durante la laparoscopia además de la endometriosis se encontró dentro de las causas más frecuentes: miomatosis uterina en 10.7%, oclusión tubaria bilateral 6.6%, oclusión tubaria unilateral 5.7%, adenomiosis 4.9%, endometriomas bilaterales 2.9%, endometrioma unilateral 3.7%, polipo endometrial 3.3% y síndrome de Asherman 1.2%. (Tabla 7)

**Tabla 7. HALLAZGOS LAPAROSCÓPICOS.**

Miomatosis	26 pacientes	10.7%
OTB	16 pacientes	6.6%
OTU	14 pacientes	5.7%
Adenomiosis	12 pacientes	4.9%
Endometrioma unilateral	9 pacientes	3.7%
Polipo endometrial	8 pacientes	3.3%
Endometriomas bilaterales	7 pacientes	2.9%
Asherman	3 pacientes	1.2%

La tasa de embarazo fue similar tanto en el grupo de pacientes con hiperprolactinemia con respecto a normoprolactinemia. Encontramos un total de 32 embarazos, divididos de la siguiente manera: embarazos espontáneos 10 ( 4.1%), por inseminación intrauterina 16 ( 6.6%)y por FIVTE 6 ( 2.5%) (Tabla 8)

**Tabla 8. TASA DE EMBARAZO**

	<b>NormoPRL</b>	<b>HiperPRL</b>	<b>Total</b>	<b>%</b>
<b>Espontáneo</b>	8 (4.5%)	2 (3%)	10	4.1%
<b>IIU</b>	9 (5.1%)	7 (10.5%)	16	6.6%
<b>FIVTE</b>	5 (2.8%)	1 (1.5%)	6	2.5%
	22 (12.4%)	10(15%)	32	13.1%

## Capítulo 4

### DISCUSIÓN

Se ha reportado que 25 a 50% de las mujeres infértiles tienen endometriosis, así como 30 a 50% de las mujeres con endometriosis son infértiles. Con una prevalencia de endometriosis en mujeres infértiles, de alrededor del 48%.

La hipótesis de que la endometriosis causa infertilidad o disminuye la fecundidad continua siendo controversial. Existe suficiente evidencia que demuestra una asociación entre endometriosis e infertilidad, pero la causa y efecto no han sido establecidos.

En cuanto a hiperprolactinemia y endometriosis se ha reportado una asociación entre éstas en casi la mitad de las pacientes, es tan relevante ésta, que Hirchowitz describió 8 pacientes con endometriosis y galactorrea; fue entonces donde se describió por primera vez el síndrome galactorrea-endometriosis, sin embargo solo documentó hiperprolactinemia en 2 pacientes, teniendo una prevalencia de 25%.

Desde hace tiempo se ha reportado la frecuente presencia de hiperprolactinemia en pacientes infértiles con endometriosis, pero es aún controversial si la secreción anormal de prolactina está directamente relacionada con la infertilidad de las pacientes con endometriosis

Desde ese tiempo varios autores investigaron la relación entre hiperprolactinemia e infertilidad en pacientes con endometriosis; Gregoriou menciona que los niveles de prolactina aumentan según la severidad de la endometriosis reportando niveles de prolactina de 12.5, 16.5, 19.5 y 28.5 ng/ml en pacientes con estadios I, II, III y IV respectivamente; sin embargo consideramos que la muestra fue poco significativa de 40 pacientes. (56)

Muse también encontró una elevación en los niveles de prolactina sin ser estadísticamente significativos, con una prevalencia de hiperprolactinemia de 54% en donde existía elevación de prolactina por arriba de 20 ng/ml en 6 de 11 pacientes infértiles con estadios I y II de endometriosis; donde también fue una muestra no significativa. (58).

En cuanto a los estudios negativos, Arumugam midió los niveles de prolactina en 42 mujeres infértiles con endometriosis y 36 sin endometriosis, encontrando mediciones de 372 mIU/L y 333 mIU/L respectivamente (57); a esto se agregó el estudio de Machida quien analizó a 70 pacientes con infertilidad con y sin endometriosis no encontrando relación entre los niveles de prolactina y la extensión de la enfermedad.

En nuestro estudio, se encontró una prevalencia ligeramente por arriba a la encontrada por Hirchowitz, siendo de 27.4 %, en lo referente a los niveles de prolactina según los grados de endometriosis los resultados fueron de 17.4, 19.06, 18.10 y 19.39 para los estadios I, II, III y IV respectivamente. No encontrando relación entre los niveles de prolactina y la severidad de la endometriosis, coincidiendo con los resultados expuestos por Arumugam y Machida.

Un punto importante a comentar es el punto de corte que se toma en cuenta para el diagnóstico de hiperprolactinemia ya que para unos estudios es de 20 ng/ml, en otros es de 25ng/ml. Siendo un número importante de pacientes los cuales podrían quedar fuera de algunos de los grupos. En nuestro estudio en punto de corte fue 20 ng/ml con prevalencia de hiperprolactinemia de 27.4%, si optáramos por 25 ng/ml la prevalencia sería de 18%.

## Capítulo 5

### CONCLUSIONES

No encontramos relación entre los niveles séricos de prolactina y la severidad de la endometriosis.

Sería importante la comparación de la prevalencia de hiperprolactinemia en un grupo control de pacientes sin endometriosis.

Se ha sugerido una relación causal entre endometriosis e hiperprolactinemia en pacientes con infertilidad, pero no se ha comprobado debido a que los estudios son poco concluyentes y contradictorios.

Hay muchas preguntas sin responder; una de ellas sería ¿el orden de ocurrencia? y ¿cual de estas enfermedades precede a la otra? ¿Un ambiente hiperprolactinémico hace a la paciente susceptible de desarrollar endometriosis? o ¿ Los implantes endometriósicos ocasionan un aumento en la secreción de prolactina?

## Capítulo 6

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Benagiano G, Brosens I. The history of endometriosis: Identifying the disease. *Hum Reprod* 1991; 6: 963-967.
2. Bulun SE. Mechanisms of disease. *Endometriosis*. *NEJM* 2009;360:268-279.
3. Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2003; 30(1): 1-19
4. The American Society of Reproductive Medicine. Revised American Society of Reproductive Medicine classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 67: 817-821
5. The American Society of Reproductive Medicine. Revised American Society of Reproductive Medicine endometriosis and infertility. 2006; 86: 156-160.
6. Abrao MS , Podgaec S, Martorelli B, Ramos LO , Pinotti JA, de Oliveira RA. The use of biochemical markers in the diagnosis of pelvic endometriosis. *Human Reproduction* 1997;12(11):2523-2527.
7. Van der Linden P, de Goeij A, Dunselman G, et al. Endometrial cell adhesion in an invitro model using intact amniotic membranes. *Fertil Steril* 1996; 65: 76-80.
8. Witz C, Thomas M, Montoya-Rodriguez I, et al. Short term culture of peritoneum explants confirms attachment of endometrium to intact peritoneum. *Fertil Steril* 2001; 75: 385-90.
9. Evers JLH. Endometriosis does not exist: all women had endometriosis. *Hum Reprod* 1994; 9: 2206-2209.
10. Cunningham DS, Hansen KA, et al. Changes in T cell regulation of responses to self antigens in women with pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 1992; 58: 114-119.
11. Debrock S, Drikoningen M, Goossens W, Meuleman C, et al. Quantity and quality of retrograde menstruation; red cells inflammation and peritoneal cells. *Fertil Steril* 2000; 74: S118.
12. Braun DP, Gebel H, Rotman C, et al. The development of cytotoxicity in peritoneal macrophages from women with endometriosis. *Fertil Steril* 1992; 57: 1203-1210.
13. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75:1-10.
14. Viganò P, Gaffuri B, Somigliana E, et al. Expresión of ICAM-1, mRNA and protein is enhanced in endometriosis versus endometrial stromal cells culture. *Mol Human Reprod* 1998; 4: 1150-1156.
15. Garcia-Velasco JA, Arici A. Chemokines and human reproduction. *Fertil Steril* 1999;71: 983-993.
16. Unemori EN, Ferrara N, Bauer EA, Amento EP. Vascular endothelial growth factor induces interstitial collagenase expresión in human endothelial cells. *J Cell Physiol* 1992; 153: 557-562.
17. Eisermann J, Gast MJ, Pineda J, et al. Tumor necrosis factor in peritoneal fluid of women undergoing laparoscopic surgery. *Fertil Steril* 1988; 50: 573-579.
18. Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H, et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature* 1996; 380: 439-442.
19. Weed JC, Arquembourg PC. Endometriosis: Can it produce autoimmune response resulting in infertility? *Clin Obstet Gynecol* 1980; 23: 885-893
20. Ruiz-Velasco V. Conceptos básicos generales de las alteraciones ovulatorias en la mujer esteril. *Rev Lat Amer Esteril Fertil* 1989; 3:122-129.
21. Toya M, Saito H, et al. Moderate and severe endometriosis is associated with alterations in the cell cycle of granulosa cell in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 2000; 73: 344-350.

22. Tummon IS, Mclin VM, Radwanska E, Binor Z, et al. Occult ovulatory dysfunction in women with minimal endometriosis or unexplained infertility. *Fertil Steril* 1988; 50:716-720.
23. D'Hooghe TM. Clinical relevance of the baboon as a model for the study of endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68: 613-625.
24. Ayers JW, Birenbaum DL, Menon KJ. Luteal phase dysfunction in endometriosis: elevated progesterone levels in peripheral and ovarian veins during the follicular phase. *Fertil Steril* 1987; 47: 925-929.
25. Halme J, Hammond MG, et al. Peritoneal macrophages modulate human granulosa luteal cell progesterone production. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61; 912-916.
26. Cheesman KL, Cheesman SD, et al. Alteration in progesterone metabolism and luteal function in infertile women with endometriosis. *Fertil Steril* 1983; 40: 590-596.
27. Harlow CR, Cahill DJ, et al. Reduced preovulatory granulosa cell steroidogenesis in women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 426-429.
28. Balash J, Vanrell JA. Mild endometriosis and luteal function. *Int J Fertil* 1985; 30:4-13.
29. Verkauf HS. The incidence, symptoms and signs of endometriosis in fertile and infertile women. *J Fla Med Assoc* 1987; 74: 671-675
30. Wang H, Gorpudolo N, et al. The role of prolactin and endometriosis associated infertility. *Ob Gyn Survey* 2009, 542-547.
31. Surrey ES, Halme J. Endometriosis as a cause of infertility. *Obstet Gynecol Clin Nth Am* 1989; 16: 79-91.
32. Schweppe KW. Etiology, pathogenesis and natural history of endometriosis. Carnforth, UK: The Parthenon Publishing Group; 1988: 13-30.
33. Machida T, Taga M. Prolactin secretion in endometriotic patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997; 72(1): 89-92
34. Bole FC, Goffin V, Edey M, et al. Prolactin and its Receptor: Actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev* 1998; 19:225-268
35. Freeman ME, Kanyeska B, et al. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000;80:1523-1631
36. Inaudi P, Reymond MJ, et al. Pulsatile secretion of gonadotropins and prolactin during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle: analysis of instantaneous secretion rate and secretory concomitance. *Fertil Steril* 1992;58:51-59
37. Parker DC, Rossman LG, et al. Relation of sleep-entrained human prolactin release to REM-non REM cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:646-651
38. Larrea F, Mendez I, et al. Current concepts on prolactin physiology: molecular variants and mechanisms of action. *Rev Invest Clin* 1993;45: 375-386
39. Tennekoon KH, Lenton EA. Early evening prolactin rise in women with regular cycles. *J Reprod Fertil* 1985;75:523-527
40. Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamin as a prolactin inhibitor. *Endocr Rev* 2001;22:724-763
41. Richards JS, Willimas JJ. Luteal cell receptor content for prolactin and luteinizing hormone (LH): regulation by LH and PRL. *Endocrinology* 1976;99:1571-1581
42. Negami Ai, Tominaga T. Effects of prolactin on cultured human endometrial cells. *Horm Res* 1991;35 (Suppl I):S50-S57
43. Pellegrini I, Lebrun JJ, et al. Expression of prolactin and its receptor in human lymphoid cells. *Mol Endocrinol* 1992;6:1023-1031
44. Hurst BS, Rock JA. Endometriosis: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Obstet Gynecol Surv* 1989;44:297-304

45. Patel S, Bamigboye V. Hyperprolactinaemia. *J Obstet Gynaecol*, 2007; 27(5): 455-459
46. Ciccarelli A, Daly AF, et al. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary* 2005;8:3-6
47. Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. *NEJM* 2003;349:2035-2041
48. Molitch M. Medical management of prolactin secreting pituitary adenomas. *Pituitary* 2003; 5:55-65.
49. Ciccarelli E, Gayest M, Miola C, et al. Effectiveness and tolerability of long term treatment with cabergoline, a new long-lasting ergoline derivate, in hyperprolactinemic patients. *J Clin Endocrinol* 1989;69:725-728.
50. Webster J, Piscitelli G, et al. For the Cabergoline Comparative Study group. *NEJM* 1994; 331: 904-909.
51. Novella-Maestre E, Simon C, Pellicer A. Modulation of angiogenesis by the dopamine agonist cabergoline in experimentally-induced peritoneal endometriotic lesions. *Fertil Steril* 2007; 88: S39-S40.
52. Hirschowitz JS, Soler NG, Wortsman J. The galactorrea-endometriosis syndrome. *Lancet* 1978; 896-898.
53. Hargrove JT, Abraham GK. Abnormal luteal function in patient with endometriosis. *Fertil Steril* 1980; 34; 302.
54. Mori T, Nagasawa H. Mechanism of development of prolactin induced adenomyosis in mice. *Acta Anat* 1983; 116: 46-54.
55. Ruiz-Velasco V. Hiperprolactinemia and mammary prothesis. *J Reprod med* 1986;31:267-271.
56. GregoriouG, Bakes P, Vitoratos N, et al. Evaluation serum prolactin levels in patients with endometriosis and infertility. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48: 48-51.
57. Arumugam K. Serum prolactin levels in infertile patients with endometriosis. *Malays J Pathol* 1991; 13: 43-45.
58. Muse K, Wilson EA, Jawal MJ. Prolactin hyperstimulation in response to TRH in patients with endometriosis. *Fertl Steril* 1982; 38:419-422.
59. Culha-Filho JS, Gross JL, Lemos NA, et al. Hyperprolactinemia and luteal insufficiency in infertile patients with mild and minimal endometriosis. *Horm Metab Res* 2001; 33:216-220.