



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

“Macroprolactinemia en pacientes con prolactinoma
e hiperprolactinemia persistente a pesar del
tratamiento con agonistas dopaminérgicos: prevalencia
y características clínicas”.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA
ESPECIALIDAD DE:

ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A :

DRA. CARLA VALENTINA VALENCIA MÉNDEZ
Residente de cuarto año de Endocrinología



Tutores:

DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
DR. MOISÉS MERCADO ATRI

IMSS

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2013



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.

DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ

**JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

**MÉDICO INTERNISTA Y ENDOCRINÓLOGA
MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS
JEFE DE SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA HECMN S XXI DEL IMSS**

DR. MOISÉS MERCADO ATRI

**MÉDICO INTERNISTA Y ENDOCRINÓLOGO
DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA
JEFE DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA EXPERIMENTAL.
HECMN S XXI DEL IMSS**

HOJA DE DATOS

| |
|--|
| 1. Datos del alumno |
| Valencia Méndez Carla Valentina 5534645695 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Yucatán Especialista en Endocrinología |
| 2. Datos de los asesores |
| Mendoza Zubieta Victoria Especialista en Medicina Interna y Endocrinología Jefa del Servicio de Endocrinología del CMN SXXI 5532231891 Mercado Atri Moisés Especialista en Medicina Interna y Endocrinología Jefe de la división de investigación de Endocrinología del CMN SXXI 5554529509 |
| 3. Datos de la tesis |
| Macroprolactinemia en pacientes con prolactinoma e hipeprolactinemia persistente a pesar del tratamiento con agonistas dopaminérgicos: Prevalencia y características clínicas. 33 páginas. 2013 Número de Registro: F-2012-3601-132 |

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por estar conmigo siempre.

A la QFB Carolina Sandoval Sánchez por la ayuda en la realización de este estudio.

A la Dra. Victoria Mendoza Zubieta por ser una gran profesora y apoyarme todo el tiempo.

A mis amigos: Dr. Aldo Ferreira Hermosillo y Dra. Elida Yolanda García Espinosa.

INDICE

| | Página |
|---|--------|
| Resumen | 7 |
| I.-Introducción | 8 |
| Presentación clínica de los prolactinomas | 9 |
| Tratamiento de los prolactinomas | 9 |
| II.-Justificación | 13 |
| III.-Planteamiento del problema | 13 |
| IV.-Objetivos | 14 |
| V.-Hipótesis | 14 |
| VI.-Material y métodos | 15 |
| Diseño del estudio | 17 |
| Métodos | 17 |
| VII.-Análisis estadístico | 18 |
| VIII.-Resultados | 19 |
| IX.-Discusión | 24 |
| X.-Conclusiones | 26 |
| XI.-Bibliografía | 27 |
| XII.-Anexos | 30 |

RESUMEN

“Macroprolactinemia en pacientes con prolactinoma e hiperprolactinemia persistente a pesar del tratamiento con agonistas dopaminérgicos: prevalencia y características clínicas”

INTRODUCCIÓN: Los prolactinomas son los tumores hipofisarios más frecuentes, con una prevalencia en adultos de 100 por millón. El tratamiento de elección, es el tratamiento médico con los agonistas dopaminérgicos (AD). Se han identificado varias isoformas de la prolactina (PRL) en el suero y otros líquidos biológicos. La principal isoforma circulante de la PRL es un polipéptido de 23 kDa (little PRL o PRL monomérica), representa el 80-90% de la PRL total en el suero de sujetos normales y con hiperprolactinemia. Además, existen otras dos isoformas con un peso molecular mayor, la big PRL (45-50 kDa), y la big-big PRL (>100 kDa o macroprolactina). Estas formas de alto peso molecular tienen una actividad biológica reducida, su depuración se retarda, lo que ocasiona que se detecten concentraciones elevadas de PRL en el suero. La frecuencia de macroprolactinemia en diferentes estados hiperprolactinérmicos va del 8% al 45%. La causa principal de la macroprolactinemia se debe a complejos PRL-IgG.

Se desconoce la proporción de macroprolactinemia en pacientes con prolactinoma e hiperprolactinemia persistente no obstante del tratamiento con agonistas dopaminérgicos (AD). El demostrar la frecuencia de la macroprolactinemia y las características clínicas de estos pacientes, nos puede proporcionar información necesaria para valorar la suspensión de los AD, evitando el tratamiento indefinido o terapéuticas innecesarias como la cirugía y radioterapia.

OBJETIVO: Determinar la frecuencia, las características clínicas y la etiología de la macroprolactinemia en pacientes con prolactinoma que persisten con hiperprolactinemia a pesar del tratamiento con AD.

DISEÑO Y METODOLOGÍA: Estudio clínico descriptivo y transversal. Se estudió a los pacientes de la clínica de prolactinoma del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN S.XXI, que recibieron tratamiento con cabergolina durante por lo menos 2 años y persistían con PRL por arriba de lo normal (≥ 25 ng/ml). La información clínica se obtuvo del expediente clínico y radiográfico de cada paciente. Las muestras de sangre se obtuvieron durante su valoración bioquímica habitual y se determinaron las concentraciones de PRL total y libre, antes y después de la precipitación con polietilenglicol (macroprolactina) respectivamente.

RESULTADOS.

De los 320 pacientes con diagnóstico de prolactinoma, 32 reunieron los criterios de inclusión. En 31 pacientes (96.8 %) se encontró macroprolactinemia. De estos 18 (58%) presentaron hiperprolactinemia persistente con macroprolactinemia, 13 (42%) normalizaron la prolactina después de la precipitación. La cefalea fue menos frecuente y el remanente tumoral fue <10 mm en el grupo que normalizó la PRL.

CONCLUSIONES: La macroprolactinemia puede enmascarar a los prolactinomas que pueden cumplir criterios de remisión después del tratamiento con AD. Los prolactinomas con hiperprolactinemia persistente después de un mínimo de 2 años de tratamiento con AD con un remanente tumoral de 5 a 10 mm, se debe descartar macroprolactinemia. La macroprolactinemia puede ocasionar que el tratamiento con AD se prolongue de forma innecesaria.

I.-INTRODUCCIÓN:

Los prolactinomas son adenomas que se originan de las células del lactotrofo en la glándula hipófisis y se caracterizan por hipersecreción de prolactina (PRL). Los prolactinomas son los adenomas hipofisarios más frecuentes y corresponden aproximadamente el 40% de todos los adenomas hipofisarios, con una prevalencia estimada de 100 por millón habitantes (1,2) A diferencia de otras hormonas de la hipófisis anterior, el control hipotalámico de la secreción de la prolactina está determinado por la inhibición tónica de la dopamina (1). Típicamente los prolactinomas son lesiones benignas y se clasifican de acuerdo a su tamaño en microadenomas cuando tienen menos de 10 mm y macroadenomas más de 10 mm. Se ha reportado una mayor incidencia en las mujeres, entre 25 y 34 años de edad (3). Una posible explicación es la mayor probabilidad de diagnosticar la hiperprolactinemia en la mujer en edad reproductiva debido a que presenta síntomas como oligo/amenorrea e infertilidad. En contraste en el hombre los síntomas son más sutiles y/o no existen, excepto cuando el tumor es grande y causa signos de crecimiento hipofisario, como cefalea y defectos campimétricos. (4,5).

Varias isoformas de la PRL se han identificado en el suero y otros líquidos biológicos. La principal isoforma circulante de la PRL es un polipéptido de una cadena de 23 kDa (little PRL o PRL monomérica), la cual comprende hasta el 80-90% de la PRL total en suero de los sujetos normales y en la mayoría de los pacientes con hiperprolactinemia. Además, existen otras dos isoformas con un peso molecular mayor, la big PRL (45–50 kDa), y la bigbig PRL (>100 kDa o macroprolactina). (6,7,8) Estas isoformas pueden ser originadas por modificaciones postraduccionales (fragmentación, glicosilación, fosforilación, deaminación, sulfatación, formación de dímeros y polímeros, o a la unión con otras proteínas). Las formas de alto peso molecular tienen una actividad biológica reducida (9). Debido a su gran tamaño, la depuración de macroprolactina se retarda, lo que ocasiona que se detecten concentraciones elevadas de prolactina en el suero cuando se miden con diferentes inmunoensayos. La frecuencia de macroprolactinemia en diferentes estados hiperprolactinémicos va del 8% al 45% (10-14). La causa principal de la presencia de la macroprolactinemia es debida a la presencia de autoanticuerpos anti-PRL de isotipo IgG el cual forma un complejo PRL-IgG (15-18). Por otra parte, aunque la etiología más frecuente de la macroprolactinemia es debida a la presencia de autoanticuerpos anti-PRL de isotipo IgG; es bien conocido, que el porcentaje de macroprolactinemia estimado por cromatografía de filtración en gel no correlaciona con el porcentaje estimado obtenido por

cromatografía de afinidad para IgG, lo que sugiere que durante el proceso de afinidad la PRL puede ser separada de la IgG, pero también puede deberse a que la participación de otros isotipos de inmunoglobulinas (IgM o IgA) y que no son unidas a la proteína G que se usa en la cromatografía de afinidad, pueden estar presentes y por lo tanto ser causa aún no estudiada para la presencia de macroprolactinemia.

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LOS PROLACTINOMAS.

La hiperprolactinemia causa hipogonadismo hipogonadotrópico tanto en el hombre como en la mujer debido al efecto inhibitorio de la liberación hipotalámica de la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH). Los síntomas más frecuentes de la hiperprolactinemia en la mujer en edad fértil son la amenorrea y galactorrea y los secundarios al hipoestrogenismo: osteoporosis. En los hombres, los síntomas más frecuentes son la disminución de la libido, impotencia y pérdida de los caracteres sexuales secundarios y síntomas relacionados con la expansión del tumor, cefalea, alteraciones visuales e hipopituitarismo. La ginecomastia y la galactorrea son poco frecuentes en el hombre (1-5,19).

En forma frecuente, la concentración sérica de prolactina aumenta en proporción directa con el tamaño del adenoma, tumores menores de 1 cm se asocian con valores de prolactina menores de 200 ng/ml, entre 1 a 2 cm entre 200 y 1000 ng/ml, mayores de 2 cm cursan con prolactinemias superiores a 1000 ng/ml (1,3).

En algunos casos los macroprolactinomas presentan niveles muy elevados de prolactina, saturan los ensayos y dan cifras aparentemente bajas (20 a 200 ng/ml), que pueden confundir el macroprolactinoma con un macroadenoma no productor con compresión del tallo hipofisario. Este artefacto ("efecto hook") se produce por interferencia con el ensayo inmunoradiométrico para la prolactina y se resuelve mediante la dilución del suero a 1:100, esto permite evidenciar los verdaderos valores séricos de prolactina secretados por el tumor (1, 2,3).

TRATAMIENTO DE LOS PROLACTINOMAS

El prolactinoma es el único tumor hipofisario que tiene como primera indicación el tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos. El tratamiento de los prolactinomas está dirigido a: 1) reducción de las concentraciones de la prolactina y de sus consecuencias clínicas como la disfunción gonadal, infertilidad y osteoporosis. 2) reducción de la masa tumoral, con mejoría de los campos visuales e hipopituitarismo. 3) Conservación de la función hipofisaria residual. 4) Prevención del crecimiento de la masa tumoral. 5) Mejoría de la calidad de vida. Las metas del

tratamiento son similares en el micro como macroprolactinomas, aunque en el caso de los macroprolactinomas, el mayor énfasis está dirigido al control del tamaño tumoral (1,21).

El tratamiento con agonistas dopaminérgicos (AD) es el tratamiento de elección para todos los prolactinomas. Estos medicamentos inhiben la secreción de prolactina y reducen el volumen tumoral. Los AD más empleados son los derivados del ergot: bromocriptina y cabergolina, y los no derivados del ergot: quinagolide (1-5,20). Normalmente la dopamina inhibe la secreción de prolactina a través de los receptores D2 de la dopamina que se expresan tanto en las células normales como en los lactotrofos tumorales. La dopamina reduce el número y tamaño de los gránulos secretores, inhibe la síntesis de PRL y su liberación. El tratamiento crónico con AD puede tener un efecto citocida en el tumor. (1)

Desde hace 35 años, la bromocriptina fue introducida en la práctica clínica como el primer tratamiento médico para los prolactinomas (22). En la actualidad la cabergolina es el AD preferido para el tratamiento de los prolactinomas. La cabergolina es un potente agonista de los receptores D2 de la dopamina, y en general el promedio de la dosis inicial es de 0.25 a 0.5 mg 2 veces por semana. En los microprolactinomas, la dosis promedio es de 0.5 mg/semana, y en los macroprolactinomas es de 1 mg/semana. Muchos estudios han demostrado la eficacia de la cabergolina en la normalización de las concentraciones de prolactina y la reducción del tamaño del tumor, especialmente en los microprolactinomas (1,21). La normalización de las concentraciones de la prolactina se logra en el 75 al 90% de los pacientes con micro o macroprolactinoma y un promedio en la reducción del volumen del tumor del 72 al 92% (1,3). La cabergolina se ha visto que tiene menos efectos colaterales que otros AD, así solo el 4% de los pacientes descontinúan el medicamento por los efectos colaterales (1-5,21).

El tratamiento quirúrgico, está indicado en algunos pacientes con micro y macroadenomas que no tienen un control adecuado con el tratamiento médico. El éxito de la cirugía depende de la experiencia del neurocirujano (1,23). Para los microadenomas, la tasa de remisión con la cirugía es del 85 al 90% (23). Para los macroprolactinomas, varía del 18 al 80% (21). La tasa de recurrencia postquirúrgica fue reportada de 18% para los microprolactinomas y de 23% para los macroprolactinomas (1).

El papel de la radioterapia es limitado en el tratamiento de los prolactinomas. En muchos casos, la radioterapia está indicada después de una cirugía transesfenoidal no exitosa o rara vez después del tratamiento médico (1,24).

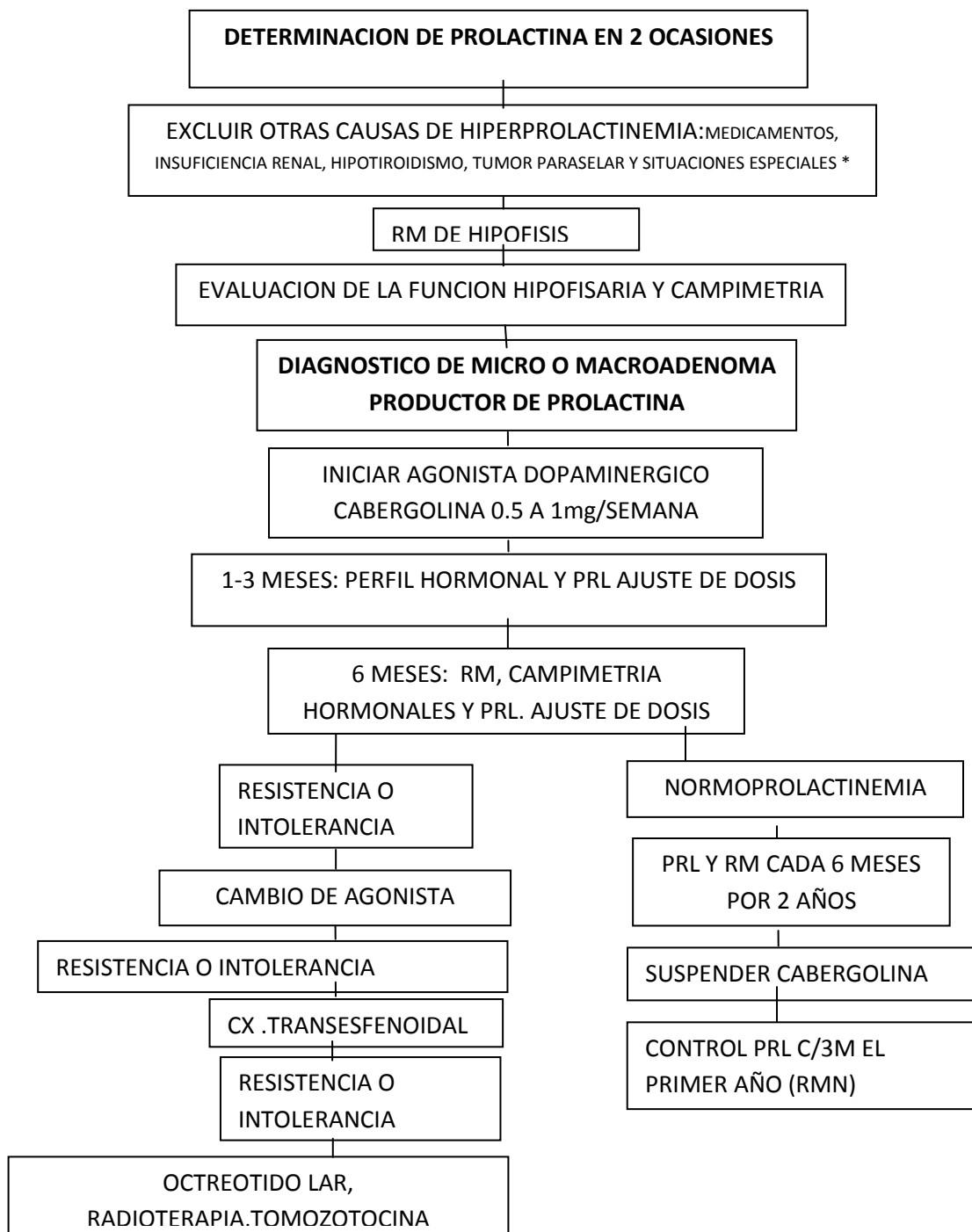
La resistencia farmacológica a los AD difiere entre los diferentes agonistas, tamaño del tumor y el tratamiento previo. Existen varias definiciones, la más aceptada es de Molich ME, quien define como la falta para lograr normoprolactinemia y falta de reducción del tamaño del tumor en un 50% (25). La resistencia en pacientes tratados con cabergolina es del 5 al 15 %. Las opciones de tratamiento son incrementar las dosis o cambiar a otro agonista, análogos de la somatostatina, cirugía transesfenoidal o radioterapia (1-5,26).

Después de por lo menos dos años de tratamiento con AD se recomienda discontinuar el tratamiento con la posibilidad de remisión del prolactinoma (27). Esto, en pacientes que han logrado concentraciones normales de PRL sérica y no presentan remanente tumoral en la RM. (1-5,28).

Un porcentaje importante de pacientes continúan presentando concentraciones elevadas de PRL con o sin remanente tumoral, por este motivo no son candidatos para el retiro del AD. Esto hace que se incrementen las dosis o que el tratamiento se prolongue en forma indefinida. Por otra parte, una causa para no lograr la normalización de los niveles séricos de la prolactina podría ser debida a la presencia de macroprolactinemia, una condición ampliamente asociada a la presencia de hiperprolactinemia. Se desconoce la proporción de pacientes con macroprolactinemia en pacientes con prolactinoma e hiperprolactinemia persistente después del tratamiento con agonistas dopaminérgicos.

El demostrar la etiología y la frecuencia de la macroprolactinemia en estos pacientes, nos puede proporcionar información necesaria para valorar la suspensión de los agonistas dopaminérgicos, de esta manera se puede evitar el tratamiento indefinido o terapéuticas innecesarias como la cirugía y radioterapia.

ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO: PROLACTINOMA HECMN S XXI



En pacientes con hiperprolactinemia asintomática se sugiere evaluar la macroprolactinemia.

Cuando hay discrepancia entre un gran tumor hipofisario con PRL ligeramente elevada, se recomienda descartar el “efecto hook”, que es un artefacto que puede ocurrir con algunos ensayos inmunoradiométricos que reportan niveles falsamente bajos de PRL, en esta situación solicitar PRL con dilución 1:100

II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los prolactinomas son los adenomas hipofisarios más frecuentes que se caracterizan por hipersecreción de prolactina. A diferencia de otras hormonas de la hipófisis anterior, el control hipotalámico de la producción de la prolactina está mediado por la inhibición tónica de la dopamina (1). Independientemente de su tamaño, el tratamiento de elección es mediante los AD como la cabergolina. Después de 2 a 3 años del tratamiento con AD, el prolactinoma puede remitir y se puede suspender el medicamento. Sin embargo, un porcentaje importante de pacientes persisten con niveles elevados de PRL con o sin remanente tumoral, por lo que no son candidatos para el retiro del AD. Esto hace que el tratamiento con agonistas sea indefinido. Por otra parte, una causa para no lograr la normalización de los niveles séricos de la prolactina podría ser debida a la presencia de macroprolactinemia, una condición ampliamente asociada a la presencia de hiperprolactinemia. Motivo por el cual es necesario conocer la prevalencia y las características clínicas de los pacientes con macroprolactinemia y prolactinoma, que han recibido tratamiento durante más de dos años con agonistas dopaminérgicos.

Se sabe que la causa principal de la presencia de la macroprolactinemia es debida a la presencia de autoanticuerpos anti-PRL de isotipo IgG, el cual forma complejos de PRL-IgG.

Se desconoce la prevalencia y las características clínicas de los pacientes con prolactinoma e hiperprolactinemia persistente y macroprolactinemia no obstante del tratamiento con el agonista dopaminérgico cabergolina.

III.-JUSTIFICACIÓN

El determinar la prevalencia de la macroprolactinemia en pacientes con prolactinoma tendrá relevancia clínica, indudablemente repercutirá en el tratamiento, ya que identificará pacientes que presentan remisión, no obstante de la hiperprolactinemia. Así mismo, permitirá reconocer los prolactinomas que se beneficiaran con un incremento en la dosis del AD.

Los prolactinomas con macroprolactinemia pueden dar lugar a tratamientos prolongados, en pacientes que pueden ser candidatos al retiro del AD; de esta manera se podría evitar el tratamiento indefinido o terapéuticas innecesarias como la cirugía y radioterapia

IV.OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de la macroprolactinemia en pacientes con prolactinoma e hiperprolactinemia persistente a pesar del tratamiento con cabergolina.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

-Determinar las características clínicas de los prolactinomas con macroprolactinemia y prolactina libre elevada.

-Determinar las características clínicas de los prolactinomas con macroprolactinemia y prolactina libre normal.

-Determinar la etiología de la macroprolactinemia en pacientes con prolactinoma.

V.-HIPÓTESIS.

La macroprolactinemia en pacientes con prolactinoma e hiperprolactinemia persistente a pesar del tratamiento con cabergolina es del 20%.

VI.-MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS.

1. Lugar donde se realizó el estudio

El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Endocrinología, Unidad de Investigación en Endocrinología Experimental UMAE HECMN S XXI.

Diseño de la Investigación.- Es un estudio observacional, prolectivo, transversal descriptivo.

2. Diseño de la Muestra

3.1 Población de estudio: Pacientes con prolactinoma tratados con cabergolina de la clínica de prolactinoma del Servicio de Endocrinología de la UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Se seleccionaron las muestras séricas de pacientes con diagnóstico de prolactinoma tratados durante un mínimo de dos años con cabergolina y que persistían con hiperprolactinemia; se les

determinó la presencia de macroprolactina por el método de precipitación con polietilenglicol. (anexo 1)

Muestra: El suero de pacientes con diagnóstico de prolactinoma tratados durante dos años con cabergolina y que persistían con hiperprolactinemia.

2.2 Grupo de estudio: En la clínica de prolactinoma del Servicio de Endocrinología se seleccionó los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

2.3 Criterios de selección:

a) Criterios de inclusión para la muestra.

1. Pacientes con prolactinoma tratados con cabergolina que después de 2 años continuaban con hiperprolactinemia persistente.
2. Pacientes que aceptaron su participación en el estudio y que firmaron la carta de consentimiento informado.
3. Pacientes de la clínica de prolactinomas con expediente clínico y seguimiento en esta unidad.

b) Criterios de no inclusión:

1. No autorización del paciente para la medición o toma de muestra.

c) Criterios de eliminación.

1. Ausencia del expediente clínico.
2. Pacientes que abandonaron su seguimiento en la clínica de prolactinomas.

3. Tamaño de la muestra

Se incluyó a todos los pacientes de la clínica de prolactinomas que cumplieron con los criterios de inclusión. De los 320 pacientes de la clínica de prolactinomas, 32 pacientes cumplieron los criterios de inclusión.

Definición de las Variables

1. Hiperprolactinemia persistente:

- Definición operativa. Se consideró hiperprolactinemia persistente el valor de PRL sérica ≥ 25 ng/ml después de más de 24 meses de tratamiento con agonista dopaminérgico.

- Definición conceptual: Ausencia de normalización del nivel de prolactina sérica posterior al tratamiento por más de 24 meses con agonistas dopaminérgicos.

- Categoría de la variable: nominal, dependiente.

2. Macroprolactinemia.

- Definición conceptual y operacional: Se determinará su presencia en base al porcentaje obtenido de dividir el valor de PRL libre entre el valor de PRL total. Un valor $\geq 60\%$ se considerará como presente, considerándose como indeterminado un valor entre 40 y 60%.

- Escala de medición: Nominal, dependiente.

- Categoría de la variable: 1. Con macroprolactinemia.

2. Sin macroprolactinemia.

3.- Tratamiento con agonistas dopaminérgicos.

a) El tipo de medicamento (cabergolina o bromocriptina).

Nominal, dependiente.

b) Dosis (cantidad por semana en miligramos).

Ordinal, independiente.

c) Tiempo de tratamiento.

En años.

Ordinal, dependiente.

4.- Presencia de cefalea.

Definición conceptual: Dolor localizado en el cráneo.

Definición operacional: que haya ocurrido por lo menos en 3 ocasiones en el periodo de un mes previo a la valoración clínica.

Nominal, dependiente.

5.- Presencia de galactorrea.

Definición conceptual: salida de leche por pezones ante la ausencia de una causa fisiológica (lactancia).

Operacional: Que haya ocurrido ésta, dentro del último mes al momento de la evaluación.

Nominal, dependiente.

6.- Presencia de amenorrea

Definición conceptual: ausencia menstruación en un periodo mayor a 90 días.

Operacional: Que exista en ausencia de causa fisiológica (embarazo, menopausia).

- Nominal, dependiente.

7.- Disfunción sexual masculina:

Se tomará en cuenta la presencia de disminución de la libido y/o de disfunción eréctil.

Nominal, dependiente.

a) Disminución del a libido:

Definición conceptual: Disminución del deseo sexual.

Definición operacional: Que exista disminución del deseo sexual de manera manifiesta en el último mes, con respecto a lo que el paciente considera habitual.

b) Disfunción eréctil:

Definición conceptual: imposibilidad para lograr o mantener erección penénea.

Definición operacional: Que el paciente refiera la ha presentado en los últimos 3 meses a la valoración.

7.- Tamaño del tumor: microadenoma o macroadenoma hipofisario.

Definición conceptual y operacional: Se considera un macroadenoma cuando el tumor hipofisario mide más de 10 mm en alguno de sus ejes.

Nominal, independiente.

VII.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los datos consistió de las siguientes etapas:

Se procedió a analizar la distribución de las frecuencias de las diferentes variables consideradas en el estudio, utilizando para ello las medidas de resumen apropiadas a cada variable de acuerdo al nivel de medición y tipo de distribución. La consistencia en la medición de los ensayos se realizó mediante el coeficiente de variación.

Una vez clasificados los pacientes se realizó la prueba de chi cuadrada con corrección de continuidad de Yates para variables nominales, la prueba t de student no pareada o U de Mann-Whitney (según la distribución de los datos) para variables continuas.

El nivel de significancia estadística en todos los casos será una $p < 0.05$ bimarginal para una hipótesis nula.

VIII.-RESULTADOS

De los 320 pacientes con tumores hipofisarios productores de prolactina, con un seguimiento regular en la clínica de prolactinoma, 32 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, por presentar hiperprolactinemia persistente no obstante de más de 2 años de tratamiento con agonistas dopaminérgicos. El rango de edad fue entre 16 a 56 años, con el promedio de 37.8 años \pm 9.9 años. Las dosis empleadas de cabergolina fue de una dosis mínima de 1 mg y máxima 8 mg a la semana, con una dosis promedio de 3.5 mg. El tiempo de duración del tratamiento con agonistas dopaminérgicos fue de 2 a 19 años, con un tiempo promedio de 8.48 años. 21 pacientes tuvieron macroadenomas, y 11 microadenomas. Tres pacientes tuvieron déficits de 3 o más hormonas hipofisarias, 6 únicamente hipogonadismo hipogonadotrófico, 1 hipotiroidismo central y 2 hipotiroidismo primario. 6 pacientes requirieron tratamiento quirúrgico antes o durante el manejo médico (TABLA 1).

De los 32 pacientes, en 31 (96.8 %) se corroboró macroprolactinemia después de la precipitación con polietilenglicol de la macroprolactina (PRL-IgG). (Tabla 7)

Se consideró la coexistencia de hiperprolactinemia con macroprolactinemia la precipitación de la prolactina total del paciente $\geq 60\%$ con recuperación de la prolactina libre \leq del 40%. En el paciente 11 su recuperación de la prolactina libre fue del 43.16% motivo por el cual quedó excluido para el análisis.

De los 31 pacientes con macroprolactinemia, en 13 pacientes (42%) después de la precipitación, la prolactina libre se encontró dentro de los valores normales ($<$ de 25 ng/ml) promedio de 18.8 ± 6.2 , en 18 pacientes (58%) después de la precipitación se encontró la prolactina libre elevada ($>$ de 25 ng/ml) 931 ± 172 . (tabla 2)

De los pacientes que normalizaron la PRL libre, 9 tenían cefalea antes de iniciar el tratamiento con agonista dopaminérgico, sólo 3 persistieron con el síntoma al momento de la valoración y estudio de la macroprolactinemia (Tabla 2).

De las 11 mujeres que normalizaron la PRL libre, ninguna continuó con galactorrea y de 9 con amenorrea solamente persistieron 2 en las cuales se corroboró hipogonadismo hipogonadotrópico probablemente.

De los 10 pacientes del sexo masculino, todos tenían disfunción sexual (impotencia y/o disminución de la libido). Sólo 2 normalizaron el nivel de prolactina libre, remitiendo la disfunción sexual y normalizaron las gonadotropinas y la testosterona. Es de destacarse que por debajo de 40.45 ng/ml de prolactina libre, ya ningún paciente tenía disfunción sexual, habiendo excluido a 2 pacientes hombres que tienen tratamiento con enantato de testosterona por hipogonadismo hipogonadotrópico.

De los 11 pacientes con microadenomas, 6 tuvieron normalización de los niveles de prolactina libre (54.54 %). El promedio de los niveles de PRL inicial fue de 680.45 ng/ml, el final de 103.19 ng/ml. De los 21 pacientes con macroadenomas, 7 normalizaron los niveles de PRL libre (33.3 %).

El promedio de PRL inicial fue de 3094.47 ng/ml y el final de 931.8 ng/ml.

TABLA 1.-CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS 32 PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

| PACIENTE | GÉNERO | EDAD | DOSIS DE CBG (mg/dl) | AÑOS DE TX. | MICRO/MACRO | DEFICIENCIAS HORMONALES | Cx |
|----------|--------|------|----------------------|-------------|-------------|-------------------------------|----|
| 1 | F | 36 | CBG 1.75 mg/sem | 4 | Micro | NO | NO |
| 2 | M | 32 | CBG 2 mg/sem | 6 | Macro | PANHIPOPITUITARISMO | SI |
| 3 | F | 32 | CBG 3 mg/sem | 15 | Macro | HIPOGONADISMO | NO |
| 4 | M | 44 | CBG 3 mg/sem | 4 | Macro | HIPOGONADISMO | NO |
| 5 | F | 31 | CBG 1.5 mg/sem | 9 | Micro | NO | NO |
| 6 | M | 31 | CBG 3 mg/sem | 6 | Macro | NO | NO |
| 7 | M | 38 | CBG 2.5 mg/sem | 15 | Macro | NO | NO |
| 8 | F | 33 | CBG 1 mg/sem | 7 | Micro | NO | NO |
| 9 | M | 39 | CBG 3 mg/sem | 6 | Macro | HIPOGONADISMO | SI |
| 10 | F | 19 | CBG 4.5 mg/sem | 3 | Macro | NO | NO |
| 11 | M | 47 | CBG 2 mg/sem | 7 | Macro | NO | NO |
| 12 | F | 50 | CBG 2 mg/sem | 12 | Macro | HIPOGONADISMO | NO |
| 13 | F | 42 | CBG 1 mg/sem | 13 | Macro | HIPOGONADISMO | NO |
| 14 | M | 56 | CBG 1.5 mg/sem | 8 | Macro | NO | NO |
| 15 | F | 51 | CBG 1.5mg/sem | 5 | Micro | NO | NO |
| 16 | M | 47 | CBG 8 mg/sem | 16 | Macro | PANHIPOPITUITARISMO | SI |
| 17 | M | 51 | CBG 1.5 mg/sem | 9 | Macro | HIPOGONADISMO 2 ^o | NO |
| 18 | F | 47 | CBG 1.5 mg/sem | 19 | Macro | NO | NO |
| 19 | F | 31 | CBG 1 mg/sem | 8 | Micro | NO | NO |
| 20 | F | 27 | CBG 2 mg/sem | 9 | Micro | NO | SI |
| 21 | F | 21 | CBG 3 mg/sem | 9 | Macro | NO | NO |
| 22 | F | 36 | CBG 1 mg/sem | 5 | Micro | HIPOTIROIDISMO 1 ^o | NO |
| 23 | F | 45 | CBG 1.5 mg/sem | 11 | Macro | HIPOTIROIDISMO 1 ^o | NO |
| 24 | F | 31 | CBG 1.5 mg/sem | 8 | Micro | NO | NO |
| 25 | F | 40 | CBG 1.5 mg/sem | 15 | Macro | HIPOTIROIDISMO 2 ^o | SI |
| 26 | F | 38 | CBG 1.5 mg/sem | 2 | Macro | NO | NO |
| 27 | F | 24 | CBG 1.5 mg/sem | 4 | Macro | NO | NO |
| 28 | F | 46 | CBG 1.5 mg/sem | 14 | Micro | NO | NO |
| 29 | F | 38 | CBG 1.5 mg/sem | 4 | Micro | NO | NO |
| 30 | M | 16 | CBG 5 mg/sem | 9 | Macro | PANHIPOPITUITARISMO | SI |
| 31 | F | 35 | CBG 2.5 mg/sem | 11 | Micro | NO | NO |
| 32 | M | 44 | CBG 3 mg/sem | 13 | Macro | NO | NO |

PANHIPOPITUITARISMO: Más de 2 ejes afectados

TABLA 2.- NIVELES DE PRL INICIAL, DESPUÉS DEL TRATAMIENTO, PRL LIBRE Y EL % DE PROLACTINA LIBRE RECUPERADA DESPUÉS DE LA PRECIPITACIÓN CON POLIETILENGLICOL .

| PACIENTE | PRL inicial ng/ml | PRL total después del Tx ng/ml | PRL Libre ng/ml | % PRL libre |
|----------|----------------------|--------------------------------------|--------------------|-------------|
| 1 | 4591 | 52 | 17.87 | 34.36% |
| 2 | 351 | 578.1 | 220.8 | 38.19% |
| 3 | 3750 | 136.5 | 45.02 | 32.98% |
| 4 | 351 | 90.62 | 29.33 | 32.36% |
| 5 | 152 | 80.72 | 29.12 | 36.00% |
| 6 | 5731 | 150.4 | 52.29 | 34.70% |
| 7 | 15230 | 60.92 | 22.84 | 37.49% |
| 8 | 300 | 51.45 | 17.18 | 33.39% |
| 9 | 1500 | 578 | 228.9 | 39.60% |
| 10 | 132 | 46.63 | 14.7 | 31.52% |
| 11 | 3000 | 32.9 | 14.2 | 43.16% |
| 12 | 1210 | 108.2 | 34.8 | 32.16% |
| 13 | 3710 | 82.6 | 20.6 | 24.93% |
| 14 | 5210 | 301 | 114 | 37.87% |
| 15 | 131 | 63.48 | 19.99 | 31.49% |
| 16 | 613 | 503 | 137 | 27.23% |
| 17 | 8350 | 508.3 | 191.1 | 37.59% |
| 18 | 131 | 421.1 | 121 | 28.73% |
| 19 | 127 | 169.8 | 51.43 | 30.38% |
| 20 | 137 | 254.6 | 79.12 | 31.07% |
| 21 | 1007.81 | 348.7 | 107.6 | 30.85% |
| 22 | 147 | 54.58 | 20.14 | 37.19% |
| 23 | 78 | 87.73 | 27.05 | 30.83% |
| 24 | 800 | 159.4 | 55.54 | 34.84% |
| 25 | 99 | 46.14 | 17.04 | 36.93% |
| 26 | 500 | 113.6 | 40.25 | 35.43% |
| 27 | 281.1 | 59.71 | 16.25 | 27.21% |
| 28 | 210 | 54.61 | 17.42 | 31.89% |
| 29 | 571 | 116.3 | 18.85 | 16.20% |
| 30 | 11024 | 15241 | 4574 | 30.01% |
| 31 | 319 | 78.23 | 22.91 | 29.28% |
| 32 | 2725 | 72.97 | 22.67 | 31.06% |



13/31 Pacientes con macroprolactinemia y prolactina libre normal.



18/31 Pacientes con macroprolactinemia y prolactina libre elevada.

TABLA 3. CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES CON MACROPROLACTINEMIA

| n=31 | Con prolactina libre o monomérica normal < de 25 ng/ml | Con prolactina libre o monomérica elevada >de 25 ng/ml | P |
|---------------------------|--|--|----------|
| N | 13 (42%) | 18(58%) | |
| Edad | 37 | 37 | 0.147* |
| Género | 11M/2H 85%/15% | 10 M/8 H 56%/44% | 0.154** |
| Tamaño del remanente (mm) | 9.4 mm ± 11 mm | 19.8 mm ± 21 mm | 0.41*** |
| PRL libre | 18.8 ± 6.2 | 931.8 ± 172 | 0.01* |
| Cefalea | 2/13 | 7/13 | 0.154** |
| Galactorrea | 0/11 | 2/10 | 0.214** |
| Amenorrea | 2/11 | 3/10 | 0.6 ** |
| Disfunción sexual (H) | 0/2 | 3/8 | 0.025 ** |

M: mujer, H: hombre

*T de Student

**Chi cuadrada

***U de Man Withney

IX. DISCUSION

La macroprolactina es una isoforma no bioactiva de la PRL, está compuesta generalmente de la PRL monomérica unida a una molécula de IgG, que le confiere propiedades diferentes a la prolactina monomérica, que es la biológicamente activa. Tiene una tasa de depuración prolongada muy semejante a las inmunoglobulinas. La macroprolactinemia, es un estado de hiperprolactinemia explicada por la presencia de macroprolactina, esta forma se estima que ocurre aproximadamente en el 10% de los casos de hiperprolactinemia no tumoral, en esta circunstancia, el no reconocer esta entidad, conlleva a diagnósticos incorrectos y tratamientos inadecuados (6,7).

En presencia de tumores hipofisarios productores de PRL la macroprolactinemia puede coexistir hasta en un 30% (30). El tratamiento de elección de los prolactinomas es mediante los agonistas dopaminérgicos, los cuales tienen un efecto inhibitorio y citocida, la gran mayoría de estos tumores hasta un 90% responden al tratamiento con cabergolina 1.5 mg por semana. Un 10% pueden tener resistencia a este medicamento requiriendo tratamientos prolongados, dosis elevadas, tratamiento quirúrgico e incluso radioterapia (1,2). Estudios prospectivos, han demostrado que después de un tratamiento de 2 años pueden normalizar las concentraciones de prolactina con una importante reducción de tamaño tumoral, así con un remanente < de 5 mm puede suspenderse e IAD con alta probabilidad de remisión del prolactinoma (1,27,28)

En este estudio, seleccionamos a los pacientes que no han respondido al tratamiento con dosis habituales de cabergolina, que persistían con hiperprolactinemia después de un mínimo de 2 años de seguimiento. De los resultados encontrados en nuestro trabajo lo más interesante fue el hallazgo de macroprolactinemia en el 96.8% de los pacientes con estas características.

En un estudio de Taiwan, publicado recientemente, en el cual evaluaron 70 pacientes con hiperprolactinemia encontraron que el 21.4% tenían macroprolactinemia inicialmente; no hubieron diferencias en las manifestaciones clínicas (galactorrea, alteraciones menstruales, impotencia) ni en los niveles de FSH, LH, estradiol y testosterona comparado con los prolactinomas sin macroprolactinemia, sin embargo los que tenían macroprolactinemia tuvieron menos infertilidad y más imágenes normales de resonancia magnética; 66 pacientes recibieron tratamiento con cabergolina y se reevaluaron un año después, los pacientes con macroprolactinemia no tuvieron cambios significativos en los niveles de PRL posterior a la precipitación con polietilenglicol, ni en las manifestaciones de hipogonadismo o galactorrea (29).

En otro estudio realizado en Turquía, evaluaron 161 pacientes con hiperprolactinemia, resultando que 37.2 % tuvieron macroprolactinemia, de éstos, el 26.7 % tuvo un adenoma hipofisario, una prevalencia menor a los que tenían preponderancia de prolactina monomérica y entre estos dos grupos, no encontraron diferencias en las manifestaciones de irregularidad menstrual, infertilidad, aunque sí menos galactorrea (30). En todos estos estudios no se evaluó la normalización de la prolactina libre en relación con las manifestaciones de hiperprolactinemia.

En otro trabajo en el que participaron 1.330 trabajadores (personas normales) de hospitales, 49 (3,68%) fueron diagnosticados con macroprolactinemia, todos tenían una concentración normal de PRL monomérica tras la retirada de macroprolactina con PEG. De los 44 pacientes con hiperprolactinemia encontrados, 15 (34,1%) tenían macroprolactinemia, todos relacionados a IgG (31).

No se tiene registro de estudios previos de macroprolactinemia en pacientes en tratamiento con agonistas dopaminérgicos y que persisten con hiperprolactinemia. La prevalencia promedio de macroprolactinemia en pacientes con hiperprolactinemia es de un 20 a 30%, sin embargo en un grupo seleccionado con las características de nuestros pacientes, la prevalencia de macroprolactinemia fue del 96.8 %, es probable que en estas circunstancias, el tratamiento prolongado con los agonistas dopaminérgicos podría incrementar la macroprolactina (Big-Big prolactina) por un mecanismo no conocido.

En nuestro estudio, 13 de los 31 pacientes con macroprolactinemia presentaron PRL monomérica normal después de la precipitación con polietilenglicol. El 85% (11/13) fueron mujeres y solo el 15% (2/13) fueron hombres. Esta hiperprolactinemia aparente, por la presencia de macroprolactinemia, tuvo algunas implicaciones interesantes. En cuanto a las manifestaciones clínicas, la cefalea persistió solo en 2/13 pacientes, sin embargo esta característica puede estar modificada por el tamaño tumoral y la subjetividad del paciente. Fueron más relevantes los datos clínicos en cuanto al hipogonadismo (amenorrea en la mujer y disfunción sexual en los hombres), y la galactorrea. En las 13 pacientes con macroprolactinemia y PRL monomérica normal, la galactorrea fue negativa, y solo en 2 de las 11 mujeres continuó la amenorrea y se debió a hipogonadismo hipogonadotrópico secundario.

En cambio en 18 (58%) de los pacientes con macroprolactinemia presentaron PRL monomérica elevada. El 56% (10) fueron mujeres y 8 (44) fueron hombres comparado con el otro grupo donde solo el 15% fueron hombres, aunque no fue estadísticamente significativo ($p < 0.154$). La cefalea, a diferencia de la galactorrea, amenorrea o disfunción sexual fue mucho más frecuente en este grupo de pacientes y se acompañó de remanentes tumorales más grandes 9.4 ± 11 mm Vs 19.8 ± 21 mm, aunque no fue estadísticamente significativo ($p < 0.154$)

Sabemos que el hipogonadismo y la galactorrea son menos frecuentes en la macroprolactinemia, sobre todo si tomamos en cuenta que se acompañen de prolactina libre normal después de la precipitación con polietilenglicol, sin embargo también es cierto que los pacientes con macroprolactinemia puede encontrarse con un remanente tumoral hipofisario, y PRL monomérica elevada con resistencia a los agonistas dopaminérgicos como podemos observar en este estudio. No obstante de la normalización de la amenorrea y de la disfunción sexual en el grupo con prolactina monomérica normal, se debe considerar la posibilidad de persistencia del hipogonadismo hipogonadotrófico secundario al daño tumoral del gonadotropo no obstante de la normalización de la PRL libre.

La implicación que tiene lo encontrado en este estudio es la de poder suspender el tratamiento a pacientes que persisten con hiperprolactinemia a pesar del tratamiento con agonistas

dopaminérgicos, ya sea con un remanente < 5-10 mm y que tengan la prolactina monomérica o libre normal después de la precipitación de la macroprolactina. Lo anterior representaría un ahorro económico muy importante, además de evitar los efectos adversos (daño valvular) que se han encontrado con el empleo de este tipo de fármaco a largo plazo.

Una limitante de nuestro estudio es el número de pacientes y la dificultad para determinar la prevalencia y las características clínicas de macroprolactinemia en pacientes con tumor hipofisario productor de PRL, sin tratamiento con AD, ya que nuestro centro al ser un hospital de concentración muchos de los pacientes son enviados con el tratamiento con AD.

A todos los pacientes del grupo de macroprolactinemia con PRL monomérica normal, se les suspenderá el tratamiento médico de cabergolina.

X. CONCLUSIONES

- En los pacientes incluidos en nuestro estudio: pacientes con prolactinoma con persistencia de hiperprolactinemia no obstante del tratamiento con agonistas dopaminérgicos por un mínimo de 2 años, la prevalencia de macroprolactinemia fue del 98.6%.
- El tratamiento prolongado con AD (cabergolina) podría incrementar la macroprolactinemia por un mecanismo no determinado aún.
- La macroprolactinemia puede enmascarar a los prolactinomas que pueden cumplir criterios de remisión después del tratamiento con AD.
- En los prolactinomas con hiperprolactinemia persistente después de un mínimo de 2 años de tratamiento con AD con un remanente tumoral de 5 a 10 mm, se debe descartar macroprolactinemia.
- La macroprolactinemia en pacientes con prolactinoma puede ocasionar que el tratamiento con AD se prolongue de forma innecesaria.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guillan MP, Molich ME, Lombardi G, Colao A. Advance in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006;27:485-534.
2. Molitch ME. Disorders of prolactin secretion. *EndocrinolMetabClin N Am*. 2001;30:585-610
3. Colao A. The prolactinoma. *Best Pract&Res ClinEndocrinol&Metab* 2009; 23:575-596
4. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and Prolactinomas. *EndocrinolMetabClin N Am* 2008;37:67-99.
5. Klibanski A. Prolactinomas. *N Engl J Med* 2010;362:1219-26.
6. Soong YK, Ferguson KM, McGarrick G, Jeffcoate SL. Size heterogeneity of immunoreactive prolactin in hyperprolactinemic serum. *ClinEndocrinol (Oxf)* 1982; 16: 259 - 265.
7. Larrea F, Escorza A, Granados J, et al. Familial occurrence of big-big prolactin as the predominant immunoreactive human prolactin species in blood. *FertilSteril* 1987; 47: 956 - 963.
8. Tanaka T, Yano H. Umezawa S, et al. Heterogeneity of big-big hPRL in hyperprolactinemia. *HormMetab Res* 1989; 21: 84 - 88.
9. Farkouh NH, Packer MG, Frantz AG. Large molecular size prolactin with reduced receptor activity in human serum: high proportion in basal state and reduction after thyrotropin-releasing hormone *J ClinEndocrinolMetab* 1979; 48: 1026 -1032.
10. Pascoe-Lira D, Duran-Reyes G, Contreras-Hernández I, Manuel-Apolinar L, Blanco-Favela F, Leños-Miranda A. Frequency of macroprolactinemia due to autoantibodies against prolactin in pregnant women. *J ClinEndocrinolMetab* 2001;86:924–929.
11. Leños-Miranda A, Pascoe-Lira D, Chávez-Rueda KA, Blanco-Favela F. Antiprolactin autoantibodies in systemic lupus erythematosus: frequency and correlation with prolactinemia and disease activity. *J Rheumatol* 2001;28:1546–1553.
12. Leños-Miranda A, Contreras-Hernández I. Anti-prolactin autoantibodies are associated with hyperprolactinemic status in men infected with human immunodeficiency virus. *Endocrine* 2002;19:139–146.
13. Leños-Miranda A, Pascoe-Lira D, Chávez-Rueda KA, Blanco-Favela F. Persistence of macroprolactinemia due to anti-prolactin autoantibody before, during and after pregnancy

- in a woman with systemic lupus erythematosus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2619–2624.
14. Sandoval C, Gonzalez B, Cheng S, Esquenazi Y, Mercado M. Identificación de macroprolactinemia en pacientes con hiperprolactinemia. *GinecolObstetMex* 2007; 75(8):459-64.
 15. Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Hino M, Kurahachi K. A normal ovulatory woman with hyperprolactinemia: presence of anti-prolactin autoantibody and the regulation of prolactin secretion. *ActaEndocrinol* 1992; 126: 497 - 500.
 16. Hattori N, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Hino M, Kurahachi H. Correlation of the antibody titers with serum prolactin levels and their clinical course in patients with anti-prolactin autoantibody. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 438 - 445.
 17. Hattori N, Inagaki C. Anti-prolactin (PRL) autoantibodies cause asymptomatic hyperprolactinemia: Bioassay and clearance studies of PRL-Immunoglobulin G complex. *J ClinEndocrinolMetab* 1997; 82: 3107 - 10.
 18. Olukoga AO, Kane JW. Macroprolactinaemia: validation and application of the polyethylene glycol precipitation test and clinical characterization of the condition. *ClinEndocrinol (Oxf)* 1999;51:119–126.
 19. Allolio, B, Winkelmann, W. Size heterogeneity of immunoreactive prolactin in patients with prolactinoma. *ActaEndocrinol (Copen)* 1987; 114:475 – 482.
 20. Molitch ME. Drugs and prolactin. *Pituitary* 2008;11;209-18.
 21. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg VM, Schlechte JA et al. Diagnosis and Treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J ClinEndocrinolMetab* 2011; 96:273.288.
 22. Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, Cadwell B, Chang RJ et al. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study. *J ClinEndocrinol Met* 1985; 60:698-705.
 23. Sudhakar N, Ray A, Vafidis JA. Complications after trans-sphenoidal surgery: our experience and review of literature. *Br J Neurosurg* 2004;18:507-12
 24. Brada M, Jankowska P. Radiotherapy for pituitary adenomas. *EndocrinolMetabClin North Am* 2008;37:263-275.
 25. Molitch ME. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients. *Pituitary* 2005;8:43-52.

26. Molich ME. The cabergoline-resistant prolactinoma patient: New challenges. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4643-4645.
27. Kharlip J, Salvatori R, Yenokyan G, Wand GS. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of long-term cabergoline therapy. *J ClinEndocrinolMetab* 2009;94:2428-2436.
28. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lomabrdi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003;349:2023-33.
29. Luc C, Hsieh, CJ. The importance of measuring macroprolactin in the differential diagnosis of hyperprolactinemic patients. *Kaohsiung JMed Sci* 2012; 94-99.
30. Tamer G, Telci A, Mert M, Uzum K, Tanakol R, Nakol R, Yarman S, et al. Prevalence of pituitary adenomas in macroprolactinemic patients may be higher than presumed. *Endocrine* 2012; 41(1): 138-43.
31. Hattori N, Ishihara T, Saiki Y. Macroprolactinemia: prevalence and etiologies in a large group of hospital workers. *ClinEndocrinol (Oxf)*;71(5):702-8.

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Hospital De Especialidades UMAE SXXI

Servicio De Endocrinología

PROLACTINOMAS Y MACROPROLACTINEMIA

Hoja De Recolección De Datos

Fecha de recolección inicial: _____ #Tumor en la base: _____

DATOS GENERALES

| | | | | |
|------------|--|------|---|---|
| Nombre | | Sexo | M | H |
| Afiliación | | Edad | | |

Antecedentes familiares de importancia

DM2: si no _____ Cardiopatía isquémica si no _____

HAS: si no _____ Cáncer de mama si no _____

Osteoporosis si no _____ Cáncer de tiroides: si no _____

Dislipidemia si no _____

Sobrepeso/obesidad si no _____

Otras enfermedades: _____

Antecedentes personales de importancia:

Cardiopatía isquémica si no _____

DM2: si no _____ Cáncer de mama si no _____

HAS: si no _____ Cáncer de tiroides: si no _____

Osteoporosis si no _____

Dislipidemia si no _____

Sobrepeso/obesidad si no _____

Otras enfermedades: _____

CLINICA

Peso _____ Talla _____

Fecha de inicio de los síntomas: _____

Fecha en que se diagnóstico del tumor : _____

¿Hallazgo incidental? Sí no _____

| | Antes del tratamiento | 3 meses | 6 meses | 9 meses | 12 meses | Hoy (Fecha) | Observaciones |
|---|-----------------------|---------|---------|---------|----------|-------------|---------------|
| Cefalea | | | | | | | |
| Galactorrea | | | | | | | |
| Amenorrea | | | | | | | |
| Disminución de la agudeza visual | | | | | | | |
| Disminución de la libido | | | | | | | |
| Disfunción eréctil (hombre) | | | | | | | |

TRATAMIENTO

| MEDICAMENTO | NOMBRE | FECHA DE INICIO | DOSIS | EFFECTOS ADVERSOS |
|--------------|--------|-----------------|----------|--------------------------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| RADIOTERAPIA | Tipo | Fecha de inicio | Sesiones | Tipo de tratamiento/efectos adversos |
| | | | | |
| CIRUGÍA | Tipo | Fecha de inicio | Dosis | Efectos adversos/protocolos |
| | | | | |
| | | | | |

DETERMINACION DE MACROPROLACTINEMIA Fecha.....

| Prueba | Resultado | Prueba | Resultado |
|---|------------------|--|------------------|
| PRL sérica total | | % de bigbig PRL por cromatografía de filtración en gel | |
| PRL sérica libre | | % de little PRL por cromatografía de filtración en gel | |
| % de macroprolactinemia por PEG | | Densidad Optica para IgG | |
| % de PRL retenida en cromatografía de afinidad con proteína G | | Densidad Optica para IgM | |
| % de big PRL por cromatografía de filtración en gel | | Densidad Optica para IgA | |

ANEXO 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Lugar México D.F y Fecha _____

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado:

FRECUENCIA DE MACROPROLACTINEMIA EN PACIENTES CON PROLACTINOMAS Y PERSISTENCIA DE HIPERPROLACTINEMIA A PESAR DE TRATAMIENTO CON AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS
Registrado ante el Comité Local de Investigación o la CINC con el número: _____

El objetivo del estudio es: determinar la prevalencia de macroprolactinemia en pacientes con prolactinoma e hiperprolactinemia persistente 2 años después del tratamiento con cabergolina

Se me ha explicado que yo tengo un tumor hipofisario productor de prolactina cuyo tratamiento es la cabergolina. Mi participación en este estudio consistirá en realizarme la determinación de macroprolactinemia, es un tipo de prolactina que puede dar valores erróneos en las concentraciones de prolactina y retrasa la probabilidad del retiro del medicamento y la valoración de la remisión del prolactinoma.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos e inconvenientes, los cuales son mínimos, ya que es una determinación en sangre periférica durante el seguimiento habitual de mi enfermedad.

El investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El Investigador Responsable me ha dado seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga del estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente: _____

Nombre, firma y matrícula del Investigador Responsable:

Dra. Victoria Mendoza Zubieta _____

Dra Carla Valencia Méndez _____

Números telefónicos a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio (las 24 horas del día)

Tel: 56276900 Ext 21551, celular 5534645695

ANEXO 3. TÉCNICAS DE LABORATORIO UTILIZADAS EN ESTA INVESTIGACIÓN

DETERMINACIÓN DE PROLACTINA SÉRICA

Es un exceso de prolactina sérica tomando como puntos de corte más de 20 ng/mL en hombre y más de 25 ng/mL en mujeres. Se determinará usando el inmunoensayo "ECLIA" (electrochemiluminescenceimmunoassay) de electroquimioluminiscencia está concebido para ser utilizado en los inmunoanalizadores Elecsys y cobas. El test Elecsys Prolactin II utiliza dos anticuerpos monoclonales específicamente dirigidos contra la prolactina humana. Ambos anticuerpos presentan una baja reactividad con la mayoría de las formas de la macroprolactina.

La técnica sándwich con una duración total de 18 minutos.

- 1ª incubación: 10 µL de muestra y un anticuerpo monoclonal biotinilado específico anti-prolactina forman un primer complejo.
- 2ª incubación: Tras añadir un anticuerpo específico monoclonal anti-prolactina marcado con quelato de rutenio a se forma un complejo sandwich que, con el auxilio de micropartículas recubiertas de estreptavidina, se fija a la fase sólida por la interacción de la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan temporalmente a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente

con el reactivo ProCell. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador.

- Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster incluida en el código de barras del reactivo.

Centrifugue las muestras que contengan precipitado antes de efectuar la prueba. No emplee muestras inactivadas por calor. No utilice muestras ni controles estabilizados con azida.

Se debe garantizar una temperatura de 20-25 °C para la medición de muestras de pacientes, calibradores y controles.

Debido a posibles efectos de evaporación, determinar las muestras, controles y calibradores dentro de un lapso no mayor a 2 horas.

DETERMINACIÓN DE MACROPROLACTINEMIA

El diagnóstico de macroprolactinemia previamente fue basado en la observación de que más del 60% de la PRL fue en la forma macroprolactina según lo indicado por cromatografía de filtración en gel; menos del 40% de la PRL en la medida sin tratar suero se recuperó después del tratamiento del suero con PEG.

DETERMINACIÓN DE MACROPROLACTINEMIA POR MEDIO DEL MÉTODO DE

PRECIPITACIÓN CON POLIETILENGLICOL.

La técnica consistirá en mezclar 250 µl de suero con un volumen igual de polietilenglicol (peso molecular de 6000 al 25%, w/v en PBS, pH 7.4); que se incubará durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después, se centrifugará a 3000 rpm durante 30 minutos a 4°C. La concentración de prolactina se medirá en el sobrenadante; para corregir la dilución de la preparación en cada uno de los sueros tratados con polietilenglicol se utilizará un factor de 2.

El porcentaje que se obtiene de la relación entre la concentración de prolactina del suero tratado con Polietilenglicol entre el valor de la prolactina directa del mismo paciente, se obtiene con base en la siguiente fórmula:

$$\%R = [(PRLPEG \times 2) / PRLTOTAL] \times 100.$$

Quienes tengan un %R menor del 40% se considerarán, definitivamente, con macroprolactinemia. Aquellos con %R mayor del 60% se descartará macroprolactinemia y aquellos con %R mayor al 40% pero menor al 60% (zona gris) se les realizará cromatografía de filtración en gel para determinar si tienen macroprolactinemia.