



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes**

*Prevalencia de hiperprolactinemia en mujeres con
infertilidad*

Tesis

**Que para obtener el título de especialista en:
BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA**

PRESENTA

Dra. Yolanda Olivia Piña Maciel

**DR. JULIO DE LA JARA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION
EN BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA**

**DR. ENRIQUE REYES
DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS**



MÉXICO, DISTRITO FEDERAL

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TITULO DE TESIS

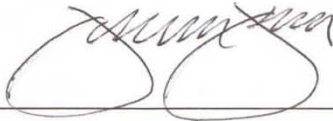
**PREVALENCIA DE HIPERPROLACTINEMIA EN MUJERES CON
INFERTILIDAD**



DR. RODRIGO AYALA YÁÑEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA DR. ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES



DR. JULIO FRANCISCO DE LA JARA DÍAZ

SUBDIRECTOR DE MEDICINA REPRODUCTIVA Y PROFESOR TITULAR DE LA
ESPECIALIDAD EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA DR. ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES



DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ

DIRECTOR DE TESIS

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA DR. ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

DEDICATORIA

A mis padres

A mi hermano

A mi tía

A mis amigos

A mis maestros

AGRADECIMIENTOS

A mi padre y a mi madre, por simplemente existir, sin duda son los mejores; por ser mis amigos y cómplices, por impulsarme a crecer, porque sin sus consejos, apoyo, confianza y sobre todo amor, no hubiera sido posible llegar a ser lo que soy. Los amo.

A mi hermano, por ser un gran soporte en mi vida, por creer en mí, por su confianza y apoyo incondicional, por su amor, que gracias a ello he podido llegar a este punto. Te amo.

A mi tía, por ser mi segunda madre, por tu apoyo y amor incondicional, por compartir tu vida con nosotros. Te amo.

A mis maestros, director y asesor de tesis, por su enseñanza, paciencia y dedicación.

A mis amigas y hermanas que Dios puso en mi vida, por las experiencias que hemos vivido, por creer en mí y ayudarme a continuar, gracias Margarita Carsolio y Marcela Deffis. Las quiero.

A mis amigos con los cuales inicie este camino, por su cariño, apoyo y amistad ilimitada. Cirenía Ruiz y Carlos Fernández.

A las mujeres con problemas de infertilidad, porque nos han permitido aprender de ellas y junto con ellas

TABLA DE CONTENIDO

Portada	1
Índice	5
Resumen	6
Introducción	8
Material y métodos	10
Resultados	12
Discusión	13
Conclusiones	17
Anexos	18
Bibliografía	19

RESUMEN

La infertilidad es un problema común que afecta a una de cada seis mujeres, se desconoce la prevalencia de hiperprolactinemia y su asociación con infertilidad.

Objetivos: Conocer la prevalencia de la hiperprolactinemia en mujeres Mexicanas con infertilidad.

.Material y métodos:

Estudio observacional, transversal, retrolectivo, se incluyeron mujeres que acudieron al servicio de infertilidad de enero 2007 a diciembre 2012 con diagnóstico de infertilidad y perfil hormonal completo, incluyendo determinación de prolactina. Se excluyeron mujeres con datos incompletos, se analizó la prevalencia de hiperprolactinemia definida por prolactina mayor de 25 ng/ml.

Resultados: Se estudiaron un total de 1755 mujeres con una edad media de +/- 29 años. La prevalencia de hiperprolactinemia fue de 11.3%, hubo antecedente de aborto en 22.4% de mujeres con hiperprolactinemia y 12.4% en mujeres con normoprolactinemia.

Conclusiones: La prevalencia de hiperprolactinemia en mujeres con infertilidad es de 11.3%. Las mujeres con hiperprolactinemia presentan una mayor frecuencia de antecedentes de abortos, uno ó más abortos.

Palabras claves: Infertilidad, etiología, hiperprolactinemia, prevalencia.

ABSTRACT

Infertility is a common problem that affects one in six women is unknown prevalence of hyperprolactinemia and its association with infertility.

Objectives: To determine the prevalence of hyperprolactinemia in Mexican women with infertility.

Material and methods:

Observational, cross-sectional, retrospective, included women who attended the infertility service in January 2007 to December 2012 with a diagnosis of infertility and complete hormonal profile, including prolactin determination. We excluded women with incomplete data, we analyzed the prevalence of hyperprolactinemia defined by prolactin greater than 25 ng / ml.

Results: A total of 1755 women with a mean age \pm 29 years. The prevalence of hyperprolactinemia was 11.3%, there was a history of abortion in 22.4% of women with hyperprolactinemia and 12.4% in women with normoprolactinemia.

Conclusions: The prevalence of hyperprolactinemia in women with infertility is 11.3%. Women with hyperprolactinemia have a higher frequency of prior abortions, one or more abortions.

Keywords: hyperprolactinemia, prevalence, infertility, progesterone.

INTRODUCCIÓN

La infertilidad se define como la incapacidad de una pareja para concebir después de 12 meses de relaciones sexuales frecuentes, sin utilizar métodos de planificación familiar. Es un problema que llega a afectar a 1 de cada 6 ó 10 parejas.¹ La mayor parte de los estudios efectuados en países prósperos indica que 15% de todas las parejas experimentará infertilidad primaria o secundaria en algún momento de su vida reproductiva.²

En nuestro medio existen limitaciones para conocer con precisión el número de parejas afectadas por infertilidad, aunque éste puede aumentar por distintos motivos: embarazos en edades avanzadas, uso de métodos anticonceptivos, aumento en la incidencia de enfermedades de transmisión sexual, dietas, ejercicios extenuantes y exposición a tóxicos ambientales. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta como causas principales de infertilidad al factor tubario, incluida la endometriosis en 42% de los casos y los trastornos ovulatorios en 33%. Se encontró distribución similar en Asia, América Latina y el Medio Oriente.

En México, Ramírez y colaboradores³ reportan al factor endocrino-ovárico alterado en 35% de los casos, el síndrome de ovario poliquístico es la alteración más frecuente en 43%, seguido del factor tuboperitoneal en 28% y factor masculino en 26%. La inconsistencia de los estudios epidemiológicos realizados impide ofrecer conclusiones firmes de la tendencia en tasas de infertilidad. La distribución común de las causas de infertilidad puede desconocerse debido a la escasez de información proveniente de las clínicas de fertilidad.⁴

La prolactina (PRL) es una hormona producida en los lactótrofos de la hipófisis anterior como fuente predominante, siendo también elaborada en el aparato genital, especialmente en el endometrio, miometrio y leiomiomas uterinos. La hipersecreción de la prolactina producida por alguna alteración en el sistema de regulación, determina un incremento de su concentración en el sistema sanguíneo por encima de los niveles normales: hecho que se conoce como hiperprolactinemia. Es la causa más frecuente de anovulación crónica hipofisiaria, de acuerdo a su severidad puede causar defectos de la fase lútea, oligoovulación, anovulación y amenorrea, siendo esto causa de infertilidad. El 13-23% de mujeres con amenorrea presentan hiperprolactinemia y el 30-90% de mujeres hiperprolactinémicas tienen galactorrea. En al menos 30% de las hiperprolactinemias existe evidencia radiológica de tumor hipofisiario.

Ratner LD et al,⁵ encuentra que la infertilidad femenina se asocia a menudo con la desregulación de las redes hormonales y la hiperprolactinemia es una de las enfermedades endocrinas más comunes del eje hipotálamo-hipófisis que afectan las funciones reproductivas. Cuando se llega a un nivel de prolactina cuatro veces por encima de lo normal, en general se produce amenorrea. Existen pocos estudios realizados en mujeres infértiles que reporten la prevalencia de hiperprolactinemia.

El objetivo del presente estudio es conocer la prevalencia de hiperprolactinemia y las características clínico-bioquímicas en mujeres mexicanas con infertilidad.

MATERIAL Y METODOS

Diseño: Estudio observacional, transversal, retrolectivo, realizado en el Instituto Nacional de Perinatología entre 2007 a 2012.

Población: Se incluyeron 2050 mujeres que acudieron a la consulta de primera vez con diagnóstico de infertilidad. Se incluyeron a todas las mujeres que contaban con determinación de prolactina y exámenes básicos de infertilidad.

Dentro del protocolo de estudio de infertilidad en nuestra institución, a las mujeres se solicita perfil ginecológico del día 3 al 5 del ciclo, que incluye LH, FSH, Estradiol, prolactina, perfil tiroideo y progesterona del día 21-23, ultrasonido ginecológico, cultivo cervicovaginal, detección de chlamydia, micoplasma, ureaplasma, si son negativos se solicita histerosalpingografía (HSG). Los varones son evaluados inicialmente con espermatozoides directos si muestra alguna alteración se repite 1 a 2 meses después y de persistir la alteración se envían al servicio de Andrología.

Variables de desenlace.

Como **objetivo primario** se determinó la prevalencia de hiperprolactinemia definido por prolactina > 25 ng/ml, determinado por quimioluminiscencia en el laboratorio de Endocrinología con el equipo INMULITE 2000.

Como **objetivo secundario** se compararon las características clínico-bioquímicas en mujeres con hiperprolactinemia vs mujeres sin hiperprolactinemia. Entre ellas se consideró: Edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), opsomenorrea, anovulación clínica o bioquímica definido por criterios establecidos en Guías

Internacionales y niveles de LH, FSH, Estradiol, prolactina, TSH, T3T, T4L y progesterona del día 21-23.

Análisis univariado, aplicando software de análisis estadísticos para estas variables, los datos se presentan con medidas de tendencia central y dispersión para variables continuas y porcentajes para categóricas.

Definición de términos:

Infertilidad: Inhabilidad para lograr un embarazo después de un año de relaciones sexuales penetrativas vaginales frecuentes (3-4 por semana) sin protección contraceptiva.

Factores causales de infertilidad: Son las posibles causas que desencadenan el problema, se agrupan para facilitar el estudio y el tratamiento en los siguientes factores: masculino, uterino, cervical, tubo peritoneal, ovulatorio y sistémico.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 1755 mujeres que acudieron a valoración por datos de infertilidad encontrándose con una edad media de 29.9 +/- 3.8 años, de las 183 mujeres con hiperprolactinemia, se observó una media de 26.7 +/- 4.6 de índice de masa corporal, con porcentaje de obesidad y sobrepeso de 19.1% y 40.9% respectivamente.

(Tablas 1 y 2)

Del total de mujeres se encontró a 183 que equivalen a un 11.3% con datos de hiperprolactinemia, asociado a estos valores se encontró rangos de progesterona (P4) con una media de 9.3 +/- 8.7, FSH con una media 5.9 +/- 2.4, LH 4.5 +/-6.3 y valores de glucosa al ingreso en este grupo de mujeres de 93.1 +/- 20.4 mg/dl. (Tabla 1)

En relación a los datos clínicos asociados a mujeres con hiperprolactinemia se encontró: un 25.1% presentaba datos de opsomenorrea/amenorrea, 7.1% de pacientes con datos de hirsutismo, un 5.4% de las mujeres tenían datos de androgenismo y finalmente un 22.4% del total de las pacientes estudiadas con hiperprolactinemia tenían valores de HOMA mayor a 2.5. (Tabla 2)

DISCUSION

De acuerdo a la publicación realizada por The Endocrine Society ENDO 2013, la hiperprolactinemia ocurre en menos del 1% de la población general y en 5-14% de los pacientes con amenorrea secundaria. Aproximadamente el 75% de los pacientes con galactorrea y amenorrea tienen hiperprolactinemia. De ellos, aproximadamente el 30% tienen tumores que segregan prolactina. La mortalidad es poco probable, sin embargo, en los casos en que la afección se debe a un gran tumor secretor de prolactina⁶, el efecto de masa local puede conducir a una morbilidad significativa.⁷

El amplio uso de técnicas de imagen sofisticadas ha llevado al descubrimiento de estas lesiones. Sus promedios de prevalencia mundial 10% mientras que la de los macroadenomas (> 10 mm) es menos de 1%. En México no hay reportes actualizados en relación a la prevalencia de esta patología. Las lesiones más frecuentemente encontradas son adenomas no funcionantes seguido de quistes de la hendidura de Rathke La incidencia de crecimiento del tumor es mayor en macroadenomas y lesiones sólidas en comparación con microadenomas y las lesiones quísticas. Según los resultados de mujeres con esta patología se encontró la prevalencia de macroprolactinemia y datos de hiperprolactinemia en un 15-20% de pacientes con datos de hiperprolactinemia y un 30-40 % en mujeres con datos de infertilidad.

La presentación clínica en las mujeres es más evidente y se produce antes que en los hombres. Por lo general se presentan oligomenorrea, amenorrea, galactorrea o infertilidad. La galactorrea es menos común en las mujeres posmenopáusicas, debido a la falta de estrógenos. Si un tumor pituitario está presente, es un microadenomas (<10 mm) aproximadamente el 90% del tiempo.

Prolactinoma es menos común en los hombres que en las mujeres, por lo general se presenta como un hallazgo incidental en una tomografía computarizada o una resonancia magnética del cerebro, o con síntomas de efecto de masa del tumor. Esto es más evidente como una queja de trastornos de la visión o dolor de cabeza. En el momento del diagnóstico en los hombres, aproximadamente el 60% tiene macroprolactinomas.

Las características socio demográficas encontradas en la población estudiada en esta publicación son similares a las informadas en Colombia por Barón, Gómez y Pacheco^{8, 9, 10}.

La edad de la mujer es uno de los factores más importantes al evaluar una pareja con problemas de fertilidad. El deseo de quedar embarazada después de los 35 años de edad no solo implica una baja posibilidad de éxito, sino también un aumento del riesgo de padecer dolencias maternas del embarazo como preeclampsia, hipertensión y diabetes, al igual que anomalías cromosómicas fetales y pérdidas del embarazo. La declinación de la fertilidad femenina comienza a los 30 años de edad y se hace más pronunciada a los 40y es aquí donde pueden hacerse evidente las alteraciones de procesos bioquímicos relacionados con procesos de infertilidad y con perdidas gestacionales tempranas y recurrentes.

Las tasas de aborto encontradas fue mayor en el grupo de pacientes sin hiperprolactinemia, sin embargo en el grupo de mujeres con valores de prolactina dentro de rangos esperados no se puede concluir que son pacientes sanas, en vista de que coexisten factores de comorbilidad como obesidad, valores de glucosas elevados

al momento de iniciar el protocolo de estudio, valores de HOMA mayor a 2.5 y alteraciones en los demás parámetros bioquímicos que predisponen a procesos de infertilidad y a un mayor número de pérdidas gestacionales tempranas.

La hiperprolactinemia altera los pulsos de secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y con base en las concentraciones de prolactina circulantes, pueden aparecer manifestaciones clínicas tales como una fase lútea inadecuada, anovulación y amenorrea. Sin embargo es importante destacar que en nuestra revisión las pacientes con valores de prolactina normal cursaban con procesos anovulatorios lo cual se explicaría por que estas pacientes presentaban una alta asociación con una de las patologías endocrinas de mayor prevalencia y causal más frecuente de anovulación como es el hiperandrogenismo. Si bien se observa mayor frecuencia de opsomenorrea y anovulación en mujeres con normoprolactinemia versus hiperprolactinemia este hallazgo es poco valorable debido a que el grupo de normoprolactinemia tenía un 31.5 % de mujeres con síndrome de ovario poliquístico versus un 20% en mujeres con hiperprolactinemia lo que podría explicar este hallazgo.

De igual manera en este grupo de mujeres por el proceso endocrinológico afectado a pesar de tener valores de prolactina normales se encontró mayores datos clínicos de amenorrea e hirsutismo entre otros datos de hiperandrogenismo funcional.

Los altos niveles de PRL en sangre, podrían provocar anovulación por bloqueo del pulso de la hormona luteinizante¹¹ (LH) y por interferencia en el efecto del mecanismo de retroalimentación positiva del estradiol¹² (E2) al nivel hipotalámico, mediante el bloqueo de los receptores de estrógenos. En el ovario, la hiperprolactinemia¹³ puede provocar disminución del número o de la afinidad de los receptores de LH en el cuerpo

lúteo, lo cual se asocia a una disminución en la producción y secreción de progesterona y podría explicar el hallazgo clínico de mujeres infértiles con deficiencia de la fase lútea y niveles bajos de progesterona, sin embargo nos llama la atención en nuestra revisión la asociación en aquellas pacientes con hiperprolactinemia con valores altos de progesterona.

CONCLUSIONES

1. La prevalencia de hiperprolactinemia en mujeres Mexicanas con datos de infertilidad fue de 11.3%
2. En el grupo de mujeres con valores de prolactina normal se encontró una mayor asociación de otro procesos de comorbilidad como obesidad, valores de HOMA mayor a 2.5 y datos clínicos de hiperandrogenismo.

ANEXOS

TABLA 1: VALORES DE PROLACTINA EN RELACIÓN A CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y DE LABORATORIO			
CARACTERÍSTICAS	GRUPO 1 HIPERPROLACTINEMIA	GRUPO 2 NORMOPROLACTINEMIA	P
EDAD	29.9 ± 3.8	29.8 ± 4.0	0.662
PESO	64.8 ± 11.8	67.1 ± 12.6	0.017
TALLA	1.5 ± .06	1.5 ± 0.6	0.747
IMC	26.7 ± 4.5	27.6 ± 4.6	0.012
LH	4.5 ± 6.3	4.7 ± 3.9	0.719
FSH	5.9 ± 2.4	6.0 ± 5.17	0.680
ESTRADIOL	41.2 ± 20.3	44.8 ± 24.0	0.064
PROGESTERONA	9.3 ± 8.7	6.4 ± 7.19	0.0001
PROLACTINA	46.8 ± 29.5	12.6 ± 4.7	0.0001
TSH	3.0 ± 3.1	2.8 ± 5.5	0.591
INSULINA AL INGRESO	11.6 ± 8.7	12.2 ± 9.3	0.492
GLUCOSA AL INGRESO	93.0 ± 20.4	93.3 ± 15.0	0.817
HOMA	2.6 ± 2.1	2.9 ± 2.4	0.337

TABLA 2:				
CARACTERÍSTICAS		GRUPO 1 HIPERPROLACTINEMIA N: 183	GRUPO 2 NORMOPROLACTINEMIA N: 1572	P
IMC	PESO BAJO	1 (0.5)	15 (0.95)	0.88
	PESO NORMAL	71 (38.7)	473 (30.0)	0.02
	SOBREPESO	75 (40.9)	631 (40.1)	0.88
	OBESIDAD	35 (19.1)	440 (27.9)	0.2
ABORTOS		41 (22.4)	224 (14.2)	0.005
OPSOMENORREA		46 (25.1)	537 (34.1)	0.01
HIRSUTISMO		13 (7.1)	172 (10.9)	
ANOVULACION		38.8 (7)	801 (50.9)	0.002
SINDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO		37 (20%)	496 (31.5%)	0.002
HOMA >2.5		41 (22.4)	473 (30.0)	0.03

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ¹Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mellows HJ. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Geneva: World Health Organization, 1993.
- ² Lindsay D, Osborne A, Nyboe A. Female infertility: causes and treatment. *Lancet* 1994;343:890-4.
- ³ Ramírez MA. Estudio epidemiológico en mil parejas estériles. *Ginecol Obstet Mex* 1989;57:67-72.
- ⁴ Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J* 1985;292:1693-7.
- ⁵ Ratner LD, Gonzalez B, Ahtiainen P, Di Giorgio NP, Poutanen M, Calandra RS, Huhtaniemi IT, Rulli SB. Short-term pharmacological suppression of the hyperprolactinemia of infertile hCG-overproducing female mice persistently restores their fertility. *Endocrinology*. 2012 Dec.
- ⁶ Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams Jr JW, Zaza S 2004 Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 328
- ⁷ The Endocrine Society Diagnosis & Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice. February 2011.

⁸ Baron G, Mota C. Estudio de la pareja infértil en el Hopsital Infantil Universitario Lorencita Villegas de Santos. Revista Colombiana de Ginecología y Obstetricia 1999; 47-39.42.

⁹ Gómez GT. Evaluación inicial de la pareja infértil en Endocrinología, Reproduccion de la infertilidad, I edición , Cali. Artes gráficas UNIVALLE 2000 Pag 403. 28.

¹⁰ Pacheco CP, Ruiz. Etiología y evaluación del tratamiento de la infertilidad en el Instituto Materno Infantil de Bogotá. Revista Colombiana de Ginecología y Obstetricia 2006 89; 56-78.

¹¹ Vance ML, Thorner MO. Prolactin: hyperprolactinemic syndromes and management. En: Degroot LY, ed. Endocrinology. Philadelphia: W.B. Saunders, 1989:408-18.

¹² Basil HY: Etiology and treatment of hyperprolactinemia. Semin Reprod Endocrinol 1992;10:228-30.

¹³ Andino N, Bidot C, Machado AJ. La prolactina y la infertilidad femenina. En: Padrón R. Temas de reproducción femenina. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1990:51-98
