



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL DE LA MUJER

**“SEGUIMIENTO CLÍNICO Y GINECO-OBSTÉTRICO DE
PACIENTES CON HIPERPROLACTINEMIA EN EL HOSPITAL DE
LA MUJER”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA

P R E S E N T A:
ERIKA OLICÓN HERNÁNDEZ

ASESORES:
DRA. MARÍA ESTHER MEZA LÓPEZ
MTRO. DANIEL NUÑEZ VALENZUELA

Ciudad de México, Julio 2016



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.

AUTORIZACIONES

DRA MARIA DE LOURDES CONCEPCIÓN MARTÍNEZ ZUÑIGA

Directora del Hospital de la Mujer

MTRA. DENISSE ARIADNA ORTEGA GARCÍA

Jefa de la División de Enseñanza e Investigación

DR. ESTEBAN GARCÍA RODRÍGUEZ

Profesor Titular del Curso de Posgrado en Ginecología y Obstetricia

DRA. MARÍA ESTHER MEZA LÓPEZ

Asesor

MTRO. DANIEL NUÑEZ VALENZUELA

Asesor

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

A Dios.

Por haberme puesto en el camino de la medicina, por no abandonarme nunca, por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además por su infinita bondad y amor

A mi Mami Lupita.

Por siempre estar conmigo, por apoyarme, por escucharme, porque nunca me dejo caer a pesar de todas las adversidades, por cuidarme y consentirme en la preguardia y en la posguardia, guiarme en este camino, por haberme apoyado en todo momento, por sus consejo, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor, ¡Lo logramos Mami!

A mi papi Rafael.

Una pieza clave en mi carrera, agradezco que me enseñaras a querer esta profesión más que nada, que me enseñaras a aferrarme a ella, y nunca rendirme. Gracias por tu apoyo y tu amor.

A mis hermanos Sandy, Dari y Romi.

Por su complicidad y apoyo incondicional, agradezco cada momento y palabra de ayuda para terminar este gran reto y proyecto, porque ellos son mi inspiración en todo momento, los amo.

A mi amado esposo Carlos.

Porque juntos iniciamos este sueño y juntos lo terminaremos, agradezco tu apoyo incondicional, los mejores momentos que viví fueron contigo, gracias por hacerme inmensamente feliz, gracias por ser mi mejor amigo, compañero, confidente, te amo.

A mis médicos adscritos del Hospital de la Mujer.

Por su gran apoyo y motivación para la culminación de nuestros estudios profesionales y para la elaboración de esta tesis; a la Dra. María Esther Meza López por su apoyo ofrecido en este trabajo; y por el apoyo que me dio en la vida personal.

A mis amigos.

Que nos apoyamos mutuamente en nuestra formación profesional y que hasta ahora, seguimos siendo amigos: “C de hermanos”, gracias también a mis residentes de mayor y menor jerarquía que fueron y son parte fundamental de mi formación.

Finalmente a los maestros y aquellos que marcaron cada etapa de nuestro camino universitario y en el posgrado, muchas gracias por ser parte de este gran sueño.

ÍNDICE

Resumen	I
Abstract	II
1. Marco teórico	1
1.1. Prolactina	1
1.1.1. Definición y panorama general	1
1.1.2. Características bioquímicas	1
1.1.3. Síntesis y liberación de PRL	3
1.1.4. Acciones fisiológicas de la prolactina	4
1.1.5. Regulación de PRL	6
1.1.6. Medición de PRL	7
1.1.7. Trastornos en la producción de PRL	7
1.2. Hiperprolactinemia	8
1.2.1. Definición	8
1.2.2. Etiología	8
1.2.3. Cuadro clínico	11
1.2.4. Diagnóstico de hiperprolactinemia	11
1.2.5. Tratamiento de hiperprolactinemia	12
2. Planteamiento del problema	14
3. Justificación	15
4. Objetivos	16
5. Hipótesis	17
6. Materiales y Métodos	18
7. Resultados	21
8. Discusión	34
9. Conclusiones	38
10. Bibliografía	39

RESUMEN

Introducción. La hiperprolactinemia se define como el aumento de la hormona prolactina (PRL) por arriba de los 25ng/mL de sangre para las mujeres y 20 ng/mL de sangre en hombres. Tiene un gran impacto a nivel clínico y social con múltiples alternativas de diagnóstico y tratamiento; siendo una de las principales causas de infertilidad. La proyección clínica y gineco-obstetra en estos pacientes es reducida y un estudio retrospectivo nos aportará información que nos permita un mejor análisis. **Objetivo.** Realizar un análisis retrospectivo sobre el seguimiento clínico y gineco-obstetra de pacientes con hiperprolactinemia en el hospital de la mujer. **Materiales y Métodos.** Es una investigación retrospectiva, transversal y descriptiva en donde los criterios de inclusión serán mujeres que presenten diagnóstico de hiperprolactinemia por etiología patológica que hayan sido diagnosticadas o tratadas en el hospital de la mujer desde el año 2014 hasta el 2015 a la fecha, realizando pruebas estadísticas para determinar intercorrelación de variables. **Resultados.** Se obtuvo una muestra de 96 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión mencionados. Se encontró que La población en riesgo de padecer hiperprolactinemia en el Hospital de la Mujer se encuentra en el rango de edad reproductiva entre los 20 y 40 años; que no existe una relación, estadísticamente significativa entre los niveles de prolactina en sangre y el antecedente de aborto en las pacientes con Hiperprolactinemia. Factores psicoambientales pueden influir en el desarrollo de hiperprolactinemia en la población en riesgo. Así mismo que los adenomas hipofisarios son la principal etiología para el desarrollo de hiperprolactinemia en la población estudiada. Existe una relación significativa entre los niveles de PRL en sangre y la etiología tumoral. **Conclusión.** El seguimiento gineco-obstetra de las pacientes con hiperprolactinemia no es suficiente para establecer una evaluación adecuada de la enfermedad. El porcentaje de embarazos exitosos después del tratamiento es bajo y representa un área de oportunidad para los especialistas de la salud.

Palabras clave: Hiperprolactinemia, infertilidad, seguimiento clínico, seguimiento gineco-obstetra.

ABSTRACT

Introduction. Hyperprolactinemia is defined as an increased of prolactin hormone (PRL) above than 25ng/mL of blood for women and 20 ng / mL blood for men. It has a major impact on clinical and social level with multiple diagnostic and treatment alternatives; being one of the most important causes of infertility. Clinical and gynecology- obstetric screening in these patients is reduced and a retrospective study will provide us information that allows us to better analysis. **Objective.** To perform a retrospective analysis of clinical and gynecology- obstetric follow-up of patients with hyperprolactinemia in “Hospital de la Mujer”. **Materials and methods.** This will be a retrospective, transversal and descriptive research, where inclusion criteria will be women who have a diagnosis of hyperprolactinemia by pathological etiology who have been diagnosed or treated in the “Hospital de la Mujer” since 2014 to date, will be running tests statistics to determine variables intercorrelation. **Results.** A sample of 96 patients, who has the inclusion criteria mentioned, was obtained. It was found that the population at risk of hyperprolactinemia in the “Hospital de la Mujer” is in the reproductive age range between 20 and 40 years; that there is no statistically significant relationship between prolactin levels in blood and history of abortion in patients with hyperprolactinemia. Psico-environment factors may influence in the development of hyperprolactinemia in the population at risk. Also that pituitary adenomas are the main etiology for the development of hyperprolactinemia in the study population. There is a significant relationship between levels of PRL in blood and tumor etiology. **Conclusion.** The gynecology- obstetric screening of patients with hyperprolactinemia is not enough to establish a proper assessment of the disease. The percentage of successful pregnancies after treatment is low and represents an area of opportunity for health specialists.

Key words: Hyperprolactinemia, infertility, clinical follow-up, gynecology- obstetric follow-up.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Prolactina.

1.1.1. Definición y panorama general .

La prolactina (PRL) es una hormona adenohipofisiaria que estimula la producción y secreción láctea en mamíferos. Está constituida por 198 aminoácidos, con una leucina NH₂ terminal, tres puentes disulfuro y un peso molecular de 22.5 KDa. Se sintetiza por los lactótrofos en el lóbulo anterior de la hipófisis, la placenta, otras áreas del cerebro y, en forma ocasional, en ciertos tejidos malignos. Fue descubierta en 1928 en la hipófisis de vaca, y es considerada, filogenéticamente, la hormona más antigua del reino animal. Ha sido detectada en insectos, anfibios, peces y mamíferos y se encuentra presente en todos los vertebrados (Rivas 2011).

Fue descrita a principios del siglo XX por investigadores franceses que denotaron cambios en la histología de la hipófisis anterior durante el embarazo e identificaron un factor pituitario capaz de inducir la secreción de leche en conejos y que estimulaba el crecimiento del buche de las palomas. En un principio fue difícil su aislamiento pues su estructura es semejante en un 16% a la hormona de crecimiento (GH) y ambas se localizan en la hipófisis, solamente que la GH está en mayor concentración. Su existencia como una entidad química distinta de la GH, se estableció a través de una serie de estudios realizados entre 1965 y 1971 donde se demostraron patrones de control y efectos endocrinológicos diametralmente distintos (Tabares 2007).

Durante la pubertad, los niveles séricos de la hormona aumentan en las niñas en asociación con el aumento del estradiol. Por tanto, las mujeres tienen niveles más elevados que los hombres. Durante el ciclo menstrual, los niveles más elevados son en fase ovulatoria y lútea. En el embarazo, los niveles séricos de prolactina aumentan desde el primer mes de la gestación hasta el término, en paralelo con el aumento del estradiol sérico y la hiperplasia continua de los lactótrofos del lóbulo anterior de la hipófisis. Durante el embarazo y la

lactancia, el contenido de PRL puede aumentar 10 a 20 veces y los lactótrofos pueden corresponder al 70% de las células en la glándula. La hipófisis en el embarazo avanzado puede aumentar hasta dos veces su tamaño normal, debido a hiperplasia e hipertrofia de lactótrofos, con gran actividad secretora.

Los niveles de prolactina caen después del parto, retornando a la línea base aproximadamente en tres semanas en las mujeres no lactantes; en las mujeres lactantes llegan a la línea de base, disminuyen en un lapso de tres meses a un año, pero son claros los picos de PRL cuando ocurre la succión.

1.1.2. Características bioquímicas.

La prolactina es una hormona polipeptídica de cadena única, con un peso molecular aproximado 22.5 KDa, siendo la hormona adenohipofisaria que interviene en la lactancia, por medio de eventos fisiológicos y bioquímicos. Su cadena polipeptídica consta de unos 198-200 residuos de aminoácidos; de los primeros 50 aminoácidos más del 80% son idénticos u homólogos a la prolactina bovina (**Figura 1**). La PRL guarda alta homología estructural con la hormona del crecimiento (GH) y la hormona lactógeno placentaria (HPL). Se cree que el gen de la PRL localizado en el cromosoma 6 humano se derivó de un gen precursor común somatomamotrófico (hGH-hPRL-hPL). La hormona circula en diversas formas heterogéneas (Freeman *et al.*, 2000):

- **Prolactina pequeña (little PRL):** Es una hormona monomérica no glicosilada con tasa de unión con el receptor, bioactividad e inmunoreactividad total elevadas. Posee un peso molecular de 22.5 KDa y corresponde alrededor del 80% del total de PRL inmunoreactiva.
- **Prolactina grande (big PRL):** Es una variante que funciona como depósito o una forma de agregados poliméricos que pocas veces se detecta en suero, cuya actividad biológica es casi nula. Sin embargo, se le detecta en los padecimientos de hiperprolactinemia sin manifestaciones clínicas patológicas. Su peso molecular aproximado es de 50 KDa

- **Macroprolactina (big big-PRL):** Una forma dimérica de la big-PRL que tiene unida una inmunoglobulina G (IgG), con un peso molecular superior a los KDa 100 y sin actividad biológica. Sin embargo se ha descrito hasta un 50% de casos de prolactinomas con contenido de esta isoforma macroprolactinémica.

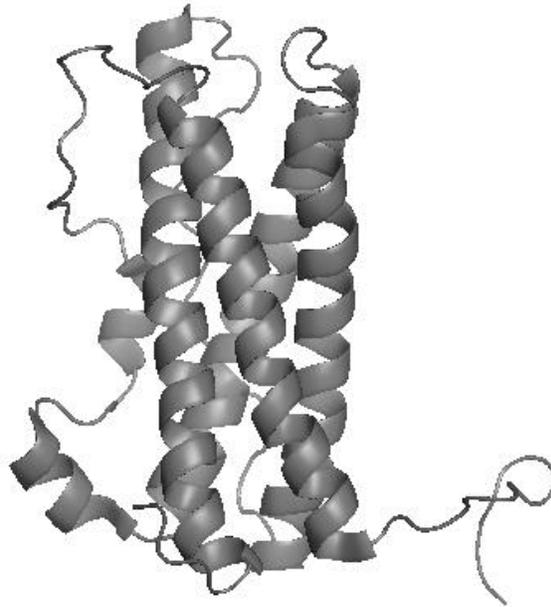


Figura 1. Estructura primaria de la prolactina humana. La prolactina está dispuesta en una cadena polimérica única estabilizada por enlaces desulfuro entre residuos de cisteína circundantes.

1.1.3. Síntesis y liberación de PRL.

La PRL es sintetizada y secretada por los lactótrofos en el ala lateral posterior de la adenohipófisis. Estos constituyen hasta el 40-50% de las células del lóbulo anterior de la hipófisis. La transcripción del gen de la prolactina da como resultado la producción de RNA mensajero, y luego es sintetizada en el retículo endoplásmico rugoso como un péptido precursor más grande para después sufrir procesos de maduración post-traduccionales y ser almacenada en gránulos. Los lactótrofos contienen iones de calcio que al reaccionar con ciertos cambios en la membrana celular dan como resultado el aumento la exocitosis,

obteniendo la secreción de los gránulos de PRL. Este mecanismo puede explicar la secreción deficiente de PRL que se produce en el seudohipoparatiroidismo y la liberación aumentada de PRL que se asocia con el bloqueador de los canales del calcio. (Referencia)

1.1.4. Acciones fisiológicas de la prolactina.

La función principal de la prolactina en la mujer es estimular y mantener la lactancia puerperal, acción directa sobre las células acidófilas conocidas como lactotropas de la glándula mamaria. En específico en la glándula mamaria la prolactina estimula las células secretoras alveolares induciendo la síntesis y secreción de leche (lactogénesis) pero también se requiere de insulina e hidrocortisona para que las hormonas corticoesteroides trabajen sinérgicamente estimulando el sistema lactosa-sintetasa (**Figura 2**). Las quinasas proteicas dependientes del AMP cíclico inducen la síntesis de caseína por producción de RNA mensajero específico (Aguirre *et al.*, 2013).

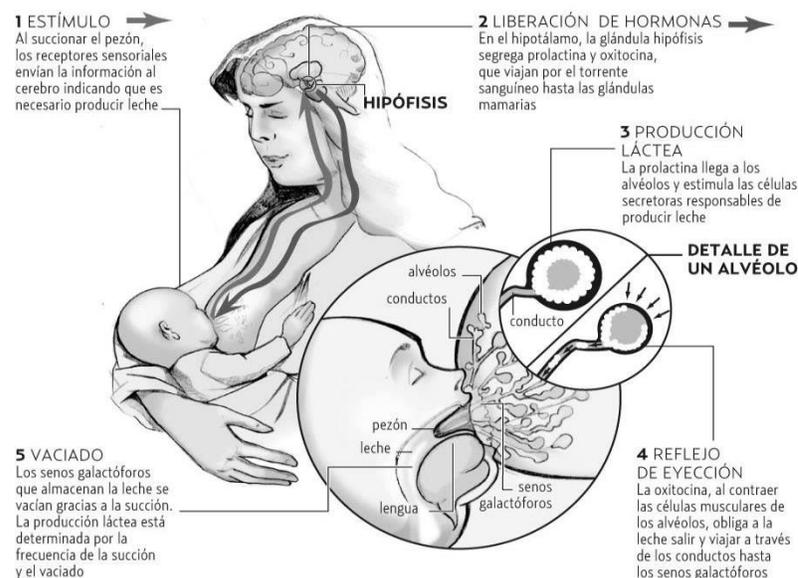


Figura 2. Ciclo de estímulos de secreción láctea. La síntesis y liberación de la leche comienzan con un estímulo que desencadena una señal hormonal, que da como consecuencia el reflejo de eyección con posterior efecto de vaciado.

Para que aumente el sistema ductal se requiere además de prolactina, de estrógenos, hormona del crecimiento, corticoides, y lactógeno placentario. Para el desarrollo del sistema lóbulo alveolar se requiere además de prolactina, de estrógenos y de progesterona. Se le relaciona con la regulación del ciclo reproductivo, el mantenimiento del embarazo y el crecimiento fetal, mediante un efecto sobre el metabolismo materno actuando sobre diferentes órganos efectores para facilitar sus funciones por sinergia con otras hormonas o bien por inhibición de otras hormonas.

En los varones el comportamiento de la prolactina puede afectar la función adrenal, el equilibrio electrolítico, ginecomastia, algunas veces galactorrea, disminución de la libido e impotencia y otras funciones como la de la próstata, vesículas seminales y testículos.

Durante la gestación los niveles de prolactina en el líquido amniótico llegan hasta 1000 ng/mL., mayor concentración que en cualquier otro fluido orgánico; esto sucede entre la 15ª y 20ª semana de gestación y desciende poco a poco hasta el final del embarazo a 450 ng/mL. Se presupone que es producida por la hipófisis fetal y la materna, con una posible función de osmorregulación del feto, para la supervivencia en el medio acuático intrauterino, contribuyendo así a la maduración pulmonar con aumento en el contenido de fosfolípidos y cambios en la relación lecitina-esfingomielina.

Se han reportado funciones secundarias o de menor potencia, relacionándola con la andrógenesis que se lleva a cabo en la zona reticular de la corteza suprarrenal, estimulando la secreción de dehidroepiandrosterona y su sulfato.

Las funciones en el cuerpo lúteo y en la suprarrenal como coadyuvante de la producción de progesterona y andrógenos respectivamente, lo hace principalmente con la función de internalización celular de los lípidos, principalmente LDL-colesterol, que es precursor de los esteroides ováricos y suprarrenales (Tabares 2007).

1.1.5. Regulación de PRL.

La PRL se regula principalmente a través de un mecanismo inhibidor dopaminérgico. La dopamina es sintetizada primariamente en el sistema nervioso central, pero en la médula suprarrenal hay una limitada producción. La dopamina también ha sido detectada en algunos tejidos no neuronales como el páncreas y la hipófisis anterior. En el eje neuroendocrino la disfunción de la dopamina hipotalámica o sus receptores en la hipófisis llevan a hiperprolactinemia y disturbios reproductivos. No es sorprendente por lo tanto que esta molécula relativamente simple haya sido el centro de interés de científicos básicos y clínicos desde hace muchos años. Por otro lado, hasta ahora no ha emergido un candidato a estimulante de PRL o factor liberador de esta hormona (PRF).

La regulación es compleja e involucra factores inhibidores así como estimuladores. Están involucrados el sistema endocrino clásico y los sistemas paracrino y autocrino. En esta compleja interacción participan diversos neurotransmisores, hormonas peptídicas y hormonas esteroides (**Tabla 1**) (Sosa *et al.*, 2016).

Tabla 1. Inhibidores y Liberadores de la PRL

Inhibidores	Liberadores
Dopamina	Hormona liberadora de la tirotropina (TRH)
GABA	Péptido intestinal vasoactivo (VIP)
GAP	Oxitocina
	Angiotensina II
	Serotonina
	Opioides endógenos
	Histamina
	Neurotensina
	Glucocorticoides
	Vitamina D

1.1.6. Medición de PRL.

La prolactina circulante se mide por radioinmunoensayo sensible. Hay una excelente correlación entre el radioinmunoensayo y el bioensayo de la forma monomérica biológicamente activa usual. Los cambios del tamaño (macroprolactinemia) o de la glicosilación de la forma monomérica dan como resultado una mala correlación entre el radioinmunoensayo y el bioensayo. Esto puede llevar a una discrepancia entre los hallazgos clínicos y los resultados del radioinmunoensayo. No hay acuerdo sobre cuál es el nivel superior normal de la hormona. Las discrepancias entre los laboratorios se han debido a diferencias no sólo de la interpretación sino también de los métodos de ensayo. En general los niveles aceptados de PRL en sangre en las mujeres son de 500mU/L equivalentes a 25 ng/ml (Díaz *et al.*, 2015).

1.1.7. Trastornos en la producción de PRL.

El exceso de secreción de prolactina es una causa importante de galactorrea, irregularidad menstrual e infertilidad en mujeres y de hipogonadismo en hombres.

Su secreción se encuentra tónicamente inhibida, existiendo muchas condiciones fisiológicas que pueden aumentar la concentración de prolactina, como el embarazo, drogas anti-psicóticas, enfermedades renales y hepáticas, así como otros trastornos endocrinológicos (hipotiroidismo, acromegalia), los cuales hay que considerar al momento de evaluar un paciente con hiperprolactinemia.

Una vez descartadas las causas anteriores, el estudio debe dirigirse a la búsqueda de tumores hipofisarios, tanto productores de prolactina (micro o macroprolactinomas) como tumores hipofisarios no funcionantes que por compresión a nivel del tallo hipofisario pueden producir elevación de sus niveles (rara vez mayor de 150-200 ng/mL).

Uno de los elementos a tener en consideración cuando se evalúa un paciente con sospecha de hiperprolactinemia es el “efecto hook”, este se produce ante niveles muy elevados de prolactina que saturan los anticuerpos del inmunoensayo, informando niveles falsamente bajos pudiendo provocar confusión entre el diagnóstico de adenomas no funcionante y prolactinoma; para evitar esto se debe solicitar la prolactina diluida 1:100, principalmente en presencia de macroadenomas (Tabares 2007).

1.2. Hiperprolactinemia.

1.2.1. Definición.

La hiperprolactinemia se define como el aumento de la hormona prolactina (PRL) por arriba de los 25ng/mL de sangre para las mujeres y 20 ng/mL de sangre en hombres. La hiperprolactinemia ocupa un lugar de importancia entre las causas de trastornos de la ovulación e infertilidad en la mujer; aunque no se conoce con exactitud el mecanismo por el cual se produce, se plantea que los altos niveles de PRL en sangre, podrían provocar anovulación por bloqueo del pulso de la hormona luteinizante (LH) y por interferencia en el efecto del mecanismo de retroalimentación positiva del estradiol (E2) al nivel hipotalámico, mediante el bloqueo de los receptores de estrógenos (Aguirre *et al.*, 2013).

1.2.2. Etiología.

Existen condiciones fisiológicas y patológicas que pueden producir una elevación de la PRL. En primer lugar se deben descartar las causas fisiológicas, siendo el embarazo y la lactancia las más comunes. Condiciones de estrés, incluyendo el estrés leve de la venopunción, pueden inducir elevaciones transitorias en la PRL sérica, lo que debe ser

tomado en cuenta al momento del diagnóstico. Otros estados fisiológicos relacionados con elevación de las concentraciones de PRL incluyen el ejercicio, sueño y relaciones sexuales. Las causas patológicas incluyen condiciones propias de la adenohipófisis, alteración de la conexión hipotálamo/hipofisaria y desórdenes sistémicos que condicionan un aumento en las concentraciones séricas de PRL (**Figura 3**) (Losa *et al.*, 2011).



Figura 3.- Etiología de la hiperprolactinemia. Estados fisiológicos y patológicos pueden desencadenar una elevación en los niveles normales de PRL, así también como medicamentos.

Los Prolactinomas constituyen el tumor pituitario más común. Característicamente son benignos y en origen monoclonales; se clasifican de acuerdo al tamaño en microadenomas con un diámetro menor de 10 mm y macroadenomas aquellos que presentan un diámetro de 10 mm o más (macroprolactinoma). Los prolactinomas constituyen alrededor del 40% de los adenomas pituitarios subclínicos encontrados hasta en el 10.4% de necropsias. Por su parte, los prolactinomas clínicamente aparentes varían en un rango de 6-50/100,000 casos, según la serie estudiada, con un predominio en mujeres y raramente encontrados en niños. Es importante determinar la presencia de clínica

sugere de acromegalia ya que los adenomas mixtos co-secretantes de hormona de crecimiento y PRL han sido bien documentados. Lesiones selares y paraselares, incluyendo tumores pituitarios y no pituitarios, así como, condiciones infiltrativas (sarcoidosis, histiocitosis, entre otras) y traumas craneales pueden causar hiperprolactinemia secundaria a alteración de la producción hipotalámica de dopamina o del transporte del neurotransmisor a la pituitaria por compresión del tallo pituitario. Las concentraciones de PRL también pueden encontrarse elevadas en pacientes con enfermedad renal crónica usualmente debido a disminución en el metabolismo de la hormona. La diálisis no altera las concentraciones séricas de PRL pero estas pueden normalizarse posterior al trasplante renal. Hipotiroidismo primario y tratado inadecuadamente puede cursar con leve a moderada hiperprolactinemia por incremento de la síntesis de TRH hipotalámica la cual es capaz de estimular al lactotrofo e inducir hiperplasia pituitaria que puede simular un adenoma. El síndrome de ovarios poliquísticos es frecuentemente asociado con hiperprolactinemia probablemente por aromatización de andrógenos a estrógenos y estimulación de la secreción de PRL, usualmente sin lesión pituitaria, aunque el SOP y el prolactinoma pueden coexistir y necesitar tratamiento independientemente. La causa más frecuente de hiperprolactinemia de origen no tumoral se debe al uso de fármacos). Los neurolépticos/antipsicóticos pueden ocasionar hiperprolactinemia hasta en un 40-90% de los pacientes gracias al efecto antagónico de la dopamina de este tipo de medicación. Cuando la causa de la hiperprolactinemia no ha podido ser determinada, se define como idiopática. Probablemente se deba a adenomas hipofisarios pequeños, no visibles en las pruebas de imagen, y que generan elevaciones hormonales leves, ya que hasta en un 10% de los casos finalmente se detecta un microadenoma cuya progresión a macroadenoma es rara (Mounier *et al.*, 2003)

1.2.3. Cuadro clínico.

Los síntomas clásicos de la hiperprolactinemia son galactorrea, oligoamenorrea, amenorrea, disminución de la libido, disfunción eréctil, e infertilidad. Cuando la hiperprolactinemia está causada por un adenoma hipofisario y dependiendo del tamaño y la localización del mismo, podemos encontrar síntomas y signos que resultan del efecto de masa de la lesión, tales como la cefalea y las alteraciones campimétricas (Aguirre *et al.*, 2013).

1.2.4. Diagnóstico de hiperprolactinemia.

Ante un paciente con hiperprolactinemia el primer paso para establecer el diagnóstico es hacer una historia clínica exhaustiva a partir de interrogarlo de forma directa en torno al uso de drogas (lícitas o ilícitas) que causen hiperprolactinemia o acerca de la presencia de lesiones torácicas y la coexistencia de otras enfermedades capaces de producir hiperprolactinemia, como el hipotiroidismo. Los estudios bioquímicos iniciales van encaminados a descartar enfermedades como insuficiencia renal crónica y cirrosis hepática. Esta evaluación inicial también debe incluir un perfil tiroideo, y si el cuadro clínico lo sugiere, se deben hacer otros estudios complementarios para descartar enfermedades específicas, como el síndrome de ovarios poliquísticos. En el caso de una mujer con amenorrea e hiperprolactinemia es imperativo descartar un embarazo. Una vez descartadas las causas fisiológicas y patológicas también se debe considerar la posibilidad de macroprolactinemia cuando la paciente es asintomática y tiene gonadotropinas y esteroides sexuales normales. Cuando se han descartado las causas previamente mencionadas, hay que proceder a realizar una resonancia magnética de cráneo en busca de lesiones hipofisarias. Hay que recordar que la concentración de PRL sérica también puede orientar hacia el diagnóstico. En casos de macroadenomas productores de PRL es importante medir IGF-1 para descartar

la posibilidad de un tumor co-secretor de GH y hacer una evaluación de todos los ejes hipofisarios. Para diferenciar entre el efecto de tallo y el efecto de gancho es importante realizar diluciones del suero. Cuando no se logra identificar la causa de hiperprolactinemia, esta se cataloga como idiopática (**Figura 4**) (Gibney *et al.*, 2005)

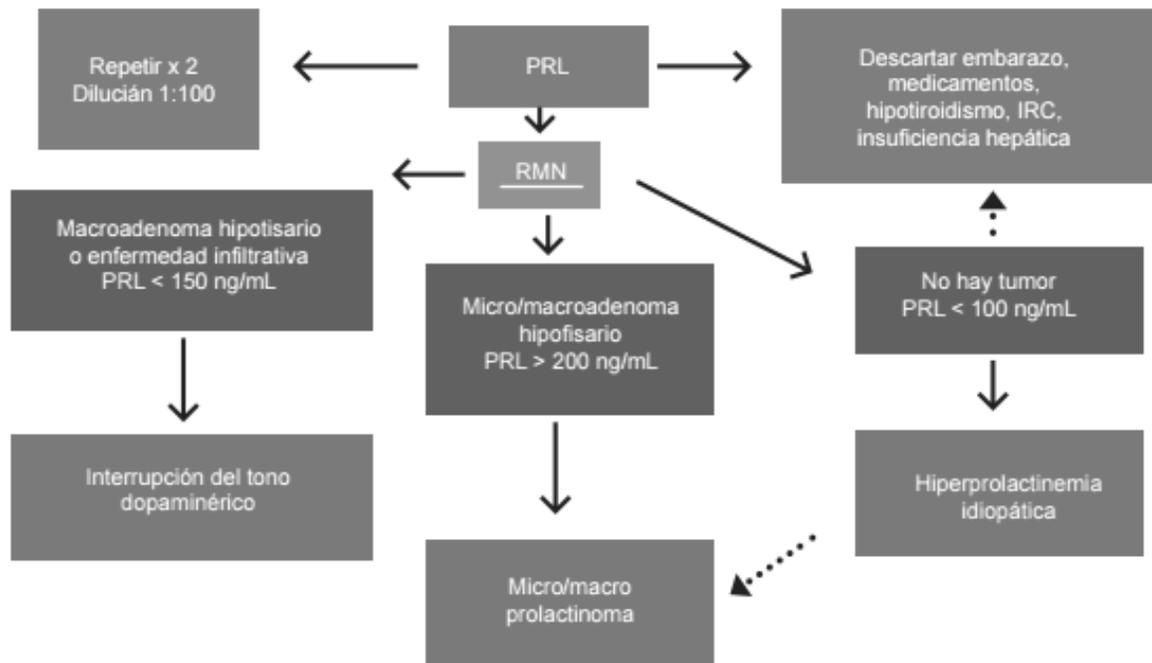


Figura 4. Evaluación diagnóstica de la hiperprolactinemia. Ante el hallazgo de hiperprolactinemia, se deben descartar causas fisiológicas como el embarazo, así como condiciones sistémicas como el hipotiroidismo primario y la insuficiencia renal, y el uso de medicamentos Tomado de Sosa *et al.*, 2016.

1.2.5. Tratamiento de hiperprolactinemia

El tratamiento de la hiperprolactinemia secundaria a enfermedad sistémica consiste en la corrección de la causa desencadenante, por ejemplo tratar el hipotiroidismo. La hiperprolactinemia causada por fármacos debe tratarse únicamente si produce síntomas. Se debe suspender el fármaco causante siempre que esto sea viable, o cambiarlo por otro que no produzca hiperprolactinemia. Los fármacos antipsicóticos merecen consideraciones

especiales. Siempre se le deben consultar al médico tratante de la patología psiquiátrica de fondo las opciones en cuanto a cambio del medicamento precipitante. Cuando no es posible la suspensión o el cambio del fármaco en cuestión, y la hiperprolactinemia ocasiona hipogonadismo, este se debe tratar mediante reemplazo hormonal con estrógenos o testosterona. La meta en el tratamiento del prolactinoma es normalizar la PRL, reducir el tamaño tumoral, restablecer el eugonadismo y la función hipofisaria normal, así como resolver los síntomas por efecto de masa. El tratamiento de elección para el prolactinoma son los agonistas dopaminérgicos, más específicamente la cabergolina. El tratamiento quirúrgico, vía transesfenoidal, se reserva para casos de intolerancia o resistencia a agonistas dopaminérgicos, cuando existe un síndrome quiasmático rápidamente progresivo, cuando la disminución del tamaño tumoral con el agonista dopaminérgico es subóptima y en algunos casos de apoplejía hipofisaria. Otra situación en la que puede ser necesario el tratamiento quirúrgico es cuando existe herniación (tracción del quiasma óptico) o también cuando hay fístula de líquido cefalorraquídeo. Ambas son complicaciones que se pueden presentar con la disminución del tamaño tumoral con los agonistas dopaminérgicos. La radioterapia es un método de tratamiento poco socorrido debido a que los prolactinomas son los tumores hipofisarios más radiorresistentes (Sosa *et al.*, 2016).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hiperprolactinemia es una de las causas más comunes de infertilidad en la actualidad y una de las principales razones de consulta en los servicios de ginecología y endocrinología. Secundaria a muchos estados fisiológicos y patológicos, cuenta con una amplia gama de alternativas de diagnóstico y terapéuticas, sin embargo la información epidemiológica, etiológica y clínica para tratar de establecer parámetros que permitan un mejor manejo de la población con esta patología en el hospital de la mujer, así como un seguimiento clínico que establezca el futuro gineco-obstetra de estas pacientes, son insuficientes. Con esta información se plantean las siguientes preguntas de investigación:

¿Cuál fue el seguimiento clínico de pacientes con hiperprolactinemia en el Hospital de la Mujer? ¿Cuál fue el futuro gineco-obstetra de estas pacientes? Y ¿Existen criterios epidemiológicos (edad, etiología, APP, etc) que permitan establecer criterios para un mejor manejo de los pacientes con hiperprolactinemia en el Hospital de la Mujer?

3. JUSTIFICACIÓN

La hiperprolactinemia es una alteración con una gran cantidad de etiologías que merman la calidad de vida de las mujeres que lo padecen, presentando variadas manifestaciones clínicas. Aunado a ello un gran porcentaje de mujeres en edad reproductiva padecen de este trastorno hormonal ocasionando casos de infertilidad, impidiéndoles poder tener hijos. Esta condición genera en las mujeres sentimientos de frustración, depresión y tristeza lo que puede repercutir en su esfera biopsicosocial. El adecuado manejo de esta patología por parte de los profesionistas de la salud es de suma importancia para poder reducir las complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Es por esto que un análisis retrospectivo del seguimiento clínico y gineco-obtetra de pacientes que hayan tenido esta patología, servirá de marco de referencia para el manejo de estos pacientes así como aportar información que permita establecer parámetros epidemiológicos y clínicos que permitan un mejor tratamiento.

4. OBJETIVOS

A. Objetivo general:

Realizar un análisis retrospectivo sobre el seguimiento clínico y gineco-obstetra de pacientes con hiperprolactinemia en el Hospital de la Mujer.

B. Objetivos específicos:

- Establecer parámetros epidemiológicos que permitan implementar una relación entre las variables de estudio y la enfermedad.
- Determinar el porcentaje de las etiologías de la hiperprolactinemia en el hospital de la mujer.
- Analizar el seguimiento clínico de las pacientes con hiperprolactinemia.
- Establecer el seguimiento gineco-obstetra de las mujeres que tuvieron hiperprolactinemia.

5. HIPÓTESIS

Las mujeres con hiperprolactinemia poseen factores de riesgo asociados con los antecedentes heredofamiliares, APP y APP no P; como pueden ser la edad, condición hereditaria, enfermedades asociadas, alimentación, entre otras. El seguimiento clínico que se les da a las pacientes con este padecimiento en el Hospital de la Mujer es conforme a los estándares indicados para estos casos, sin embargo no se profundiza en criterios que permitan establecer un mejor manejo de las mujeres que padecen esta condición. Por otro lado las mujeres con hiperprolactinemia sufren un elevado índice de infertilidad con una frecuencia de embarazos a término baja e información sobre el futuro gineco-obstetra reservado y en ocasiones incompleto.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

a. Tipo de estudio.

La presente investigación fue original, observacional, transversal, retrospectiva y descriptiva.

b. Universo de trabajo.

Esta investigación se realizó en el Hospital de la Mujer, en el servicio de endocrinología y Archivo. El universo de estudio fue mujeres con diagnóstico de hiperprolactinemia en el Hospital de la Mujer desde el 2014 a 2015. El tamaño de la muestra fue de 165 pacientes.

c. Obtención de la muestra.

Los expedientes fueron tomados de la sección de archivo del Hospital de la Mujer.

d. Criterios de selección

a. Criterios de inclusión:

Mujeres que presenten diagnóstico de hiperprolactinemia por etiología patológica que hayan sido diagnosticadas o tratadas en el Hospital de la Mujer desde el año 2014 al 2015.

b. Criterios de exclusión:

Mujeres con diagnóstico o tratamiento de hiperprolactinemia en hospitales diferentes al Hospital de la Mujer.

Pacientes cuyo diagnóstico de hiperprolactinemia sea debido a condiciones fisiológicas como embarazo o lactancia.

c. Criterios de eliminación:

Se eliminaron a todas aquellas pacientes que hayan sido diagnosticadas o tratadas con hiperprolactinemia en el Hospital de la Mujer, que hayan abandonado el seguimiento

clínico u optaran por llevar dicho seguimiento en otros centros hospitalarios. Se eliminaron expedientes repetidos, faltantes o con diagnóstico erróneo.

e. Variables.

Epidemiológicos = Edad, AHF, APP y AP no P.

Etiológicos = Tumores, enfermedades sistémicas, fármacos, otros

Clínicas = Niveles de prolactina, método de diagnóstico y tratamiento.

Seguimiento gineco-obstetra posterior al diagnóstico = Embarazos consumados, abortos, partos o cesáreas

f. Escalas de medición y unidades de medida.

Rangos en percentiles 10 y 20 para las variables cuantitativas. Escala de medición de paciente en N° de pacientes. Unidades de medición ng/mL para los niveles de prolactina iniciales, finales y reducción de niveles.

g. Técnicas y procedimientos de recolección de datos.

Recolección de datos manual, en base a la información de cada expediente. Uso de base de datos acorde a las necesidades de investigación y variables cuali-cuantitativas. Se buscó interrelacionar las variables de estudio para ver si se encuentra una correlación entre algunas de ellas utilizando análisis de varianza.

h. Análisis estadístico.

Análisis de varianza de una o dos vías por el método de comparación de medias y la prueba Student-Newman-Keuls con un 95% de confiabilidad utilizando el software Sigma Plot 12. Si los datos no presentan una tendencia normal acorde a una campana gaussiana, se procederá al análisis ANOVA por rangos usando la prueba no paramétrica de KW.

i. Consideraciones éticas y bioéticas.

Esta investigación se catalogó como una investigación sin riesgo. Sin conflicto de intereses.

7. RESULTADOS

Se analizaron un total de 165 expedientes que cumplían con los criterios de inclusión descritos previamente. Después de la revisión inicial y utilizando como segundo parámetro los criterios de exclusión y eliminación se obtuvo una muestra final total de 96 pacientes.

En análisis de los expedientes consistió en una recopilación de la información en una base de datos destacando los parámetros de edad, estado civil, escolaridad, Antecedentes gineco-obstetras, motivo de consulta, niveles iniciales y finales de prolactina, tratamiento, eficacia de tratamiento (reducción de niveles de PRL), etiología de hiperprolactinemia, seguimiento gineco-obstetra y embarazos exitosos después del tratamiento.

El intervalo de edades de las pacientes que acudieron al Hospital de la Mujer que tuvieron el diagnóstico de hiperprolactinemia en el periodo comprendido de 2014 a 2015 va desde los 17 hasta los 50 años. La población as afectada con este trastorno del aumento de la PRL en sangre son las mujeres entre 36 y 40 años de edad con un 26% del total de los casos, seguidos de aquellas que tienen una edad entre los 26 y 30 años. Las pacientes con una edad superior a los 40 años no representan un porcentaje significativo en la incidencia de la enfermedad (2%) (**Figura 5**).

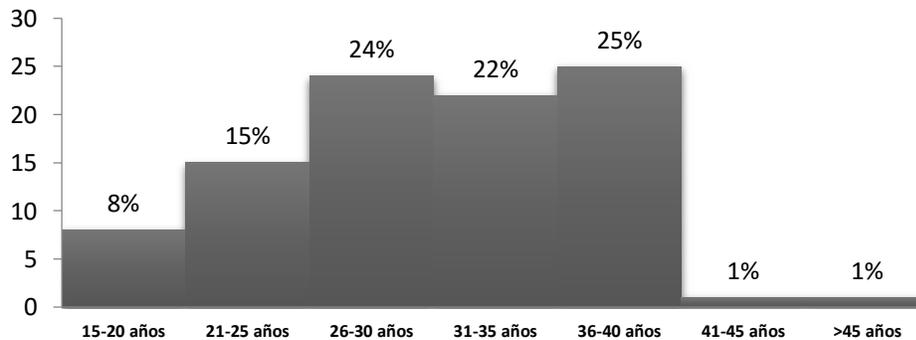


Figura 5. Intervalo de edades de mujeres con diagnóstico de hiperprolactinemia en el Hospital de la Mujer (2014-2015). Los intervalos están expresados en años en el momento de consulta. Los datos se expresan en % del total de la muestra.

Con respecto al estado civil y a la escolaridad el mayor porcentaje de mujeres que acudieron al Hospital de la mujer se encuentran solteras con un 45% de los casos, seguida

de las personas que refieren estar en unión libre y casada, con un 27 y 25% respectivamente (**Figura 6**). El nivel máximo de escolaridad en las pacientes fue de preparatoria (33/96) destacando también el número de pacientes con estudios superiores (21/96). Si bien, no es el objetivo de este trabajo se destaca el aumento en el nivel de escolaridad de las pacientes atendidas en este centro de salud (**Tabla 2**).

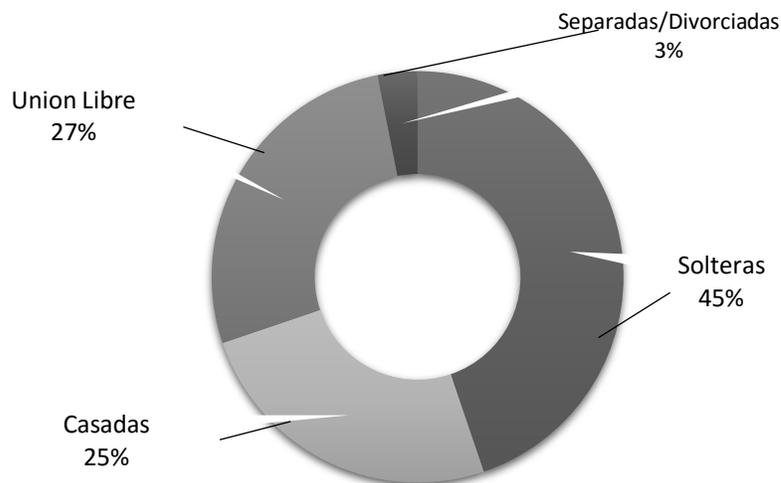


Figura 6. Estado civil de pacientes atendidas por elevados niveles de hiperprolactinemia en el Hospital de la Mujer (2014-2015)

Tabla 2. Grado de escolaridad de la población con hiperprolactinemia en el Hospital de la Mujer (2014-2015)

Grado académico	Nº de pacientes
Ningún grado de estudios	7
Primaria	7
Secundaria	28
Preparatoria	33
Licenciatura	21

Uno de los parámetros más importantes en el presente trabajo fue conocer los antecedentes gineco-obstetras de la población con este trastorno endocrinológico y establecer si existía una interconexión entre ello y los niveles de prolactina en sangre en

base a pruebas estadísticas. Particularmente se estudió la relación entre el antecedente de abortos y los niveles de PRL, lo cual se describirá más adelante. Con respecto a los AGO del total de la muestra un 33% fue de mujeres que no habían presentado ningún proceso de gestación; el 25% refirieron el antecedente de aborto; el 23% dijeron haber tenido un proceso de gestación finalizado en cesárea y el 17% finalizado en parto (**Figura 7**).

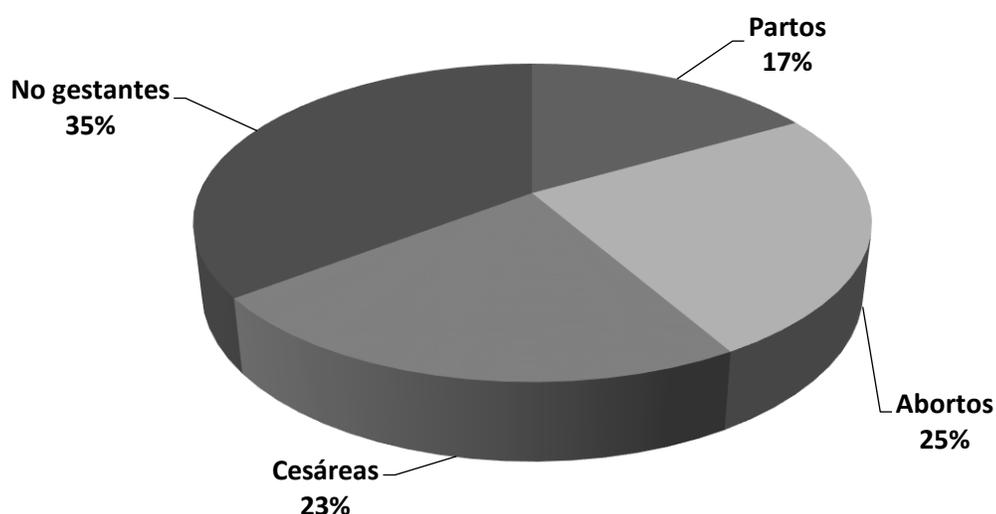


Figura 7. Antecedentes gineco-obstetras del universo de estudio. Los porcentajes son referidos al total de la muestra considerando a las pacientes que refirieron haber tenido algún proceso de gestación y a las que no.

El motivo de consulta por el que las pacientes acudieron al hospital de la mujer se representa en la **Figura 8**. Se establece a la amenorrea y a la infertilidad como los principales motivos por los que las pacientes detectan una alteración en su fisiología normal y acuden a los centros de salud. Las alteraciones menstruales y la galactorrea funcionan como las causas

3 y 4 respectivamente. En general, en la población de estudio, estas 4 casusas engloban a la mayoría de los pacientes tratados haciendo que procesos diferentes a los mencionados anteriormente no representen un porcentaje significativo.

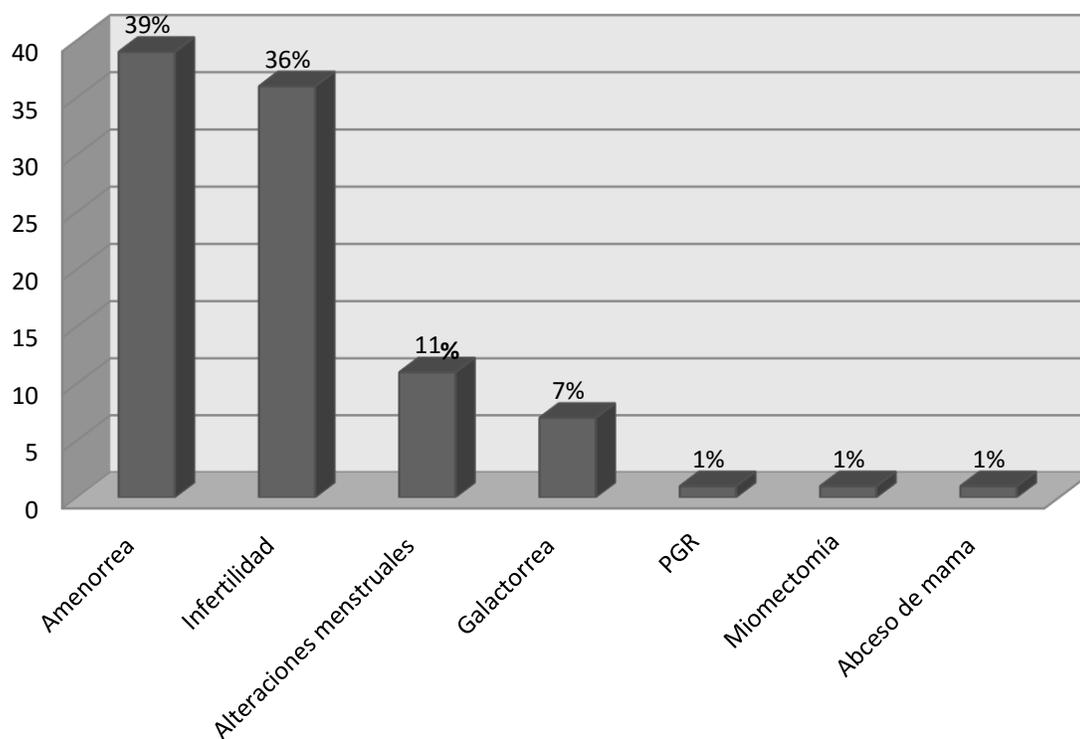


Figura 8. Principales motivos de consulta de pacientes con diagnóstico de hiperprolactinemia en el Hospital de la Mujer (2014-2015). El eje de las ordenadas representa el número de paciente. PGR = Perdida gestacional recurrente.

Los niveles de prolactina en sangre fueron determinados en las pacientes con sospecha de hiperprolactinemia. Los resultados de los análisis clínicos fueron complementados con pruebas de gabinete que después se usaron para determinar la etiología de la enfermedad, estos resultados se describen más adelante. Los hallazgos del análisis de sangre en busca de una elevación de la PRL se observan en la **Figura 9**. Se denota que el rango de elevación más frecuente de la hormona prolactina en sangre en el universo de estudio fue de 10 a 90 ng/mL. Cabe mencionar que si bien por debajo de 25ng/mL no se considera hiperprolactinemia, el cuadro clínico y las pruebas complementarias de gabinete sugirieron una alteración en los niveles basales de cada paciente, haciendo que fueran clasificadas como hiperprolactinemia. Así mismo se observó un amplio margen entre los valores máximos y mínimo de los niveles de PRL en los pacientes estudiados, donde se encontraron personas que tuvieron una elevación superior a los 300ng/mL.

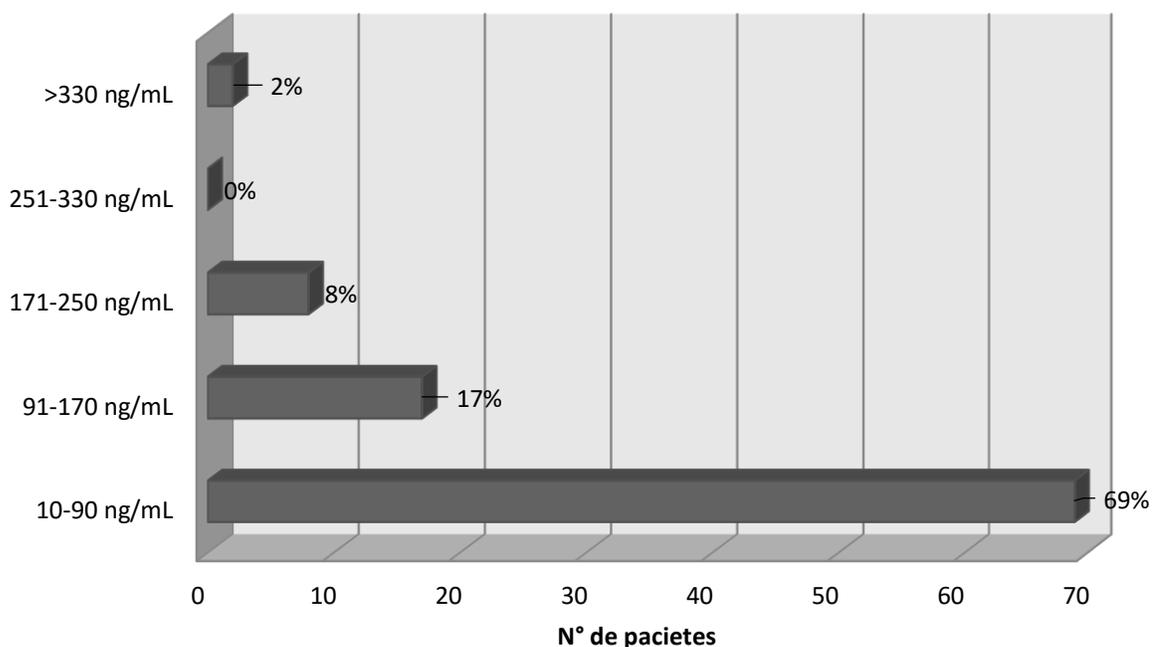


Figura 9. Niveles de PRL iniciales en el universo de estudio (2014-2015). No se encontraron pacientes con elevación de la PRL en el rango de 251 a 330ng/mL.

La búsqueda de la etiología de la hiperprolactinemia fue complementada con estudios de imagen (Rayos X, TAC, RMN) sumados con el diagnóstico clínico y los resultados del laboratorio. Se destaca que no ha todos los pacientes les fue posible determinar la causa de la elevación en la PRL debido a falta de recursos, problemas en el diagnóstico y/o hiperprolactinemia de origen idiopático. De los pacientes a los cuales se les pudo determinar su etiología se encontró que el 45% de los casos se deben a la presencia de un microadenoma hipofisario; el 21% se asoció con el Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP); el 17% se relacionó con el Síndrome de resistencia a la insulina; el 10% con desordenes hormonales, donde se englobo a problemas tiroideos y gonadales; y el resto de las causas no representaron un porcentaje significativo (**Figura 10**).

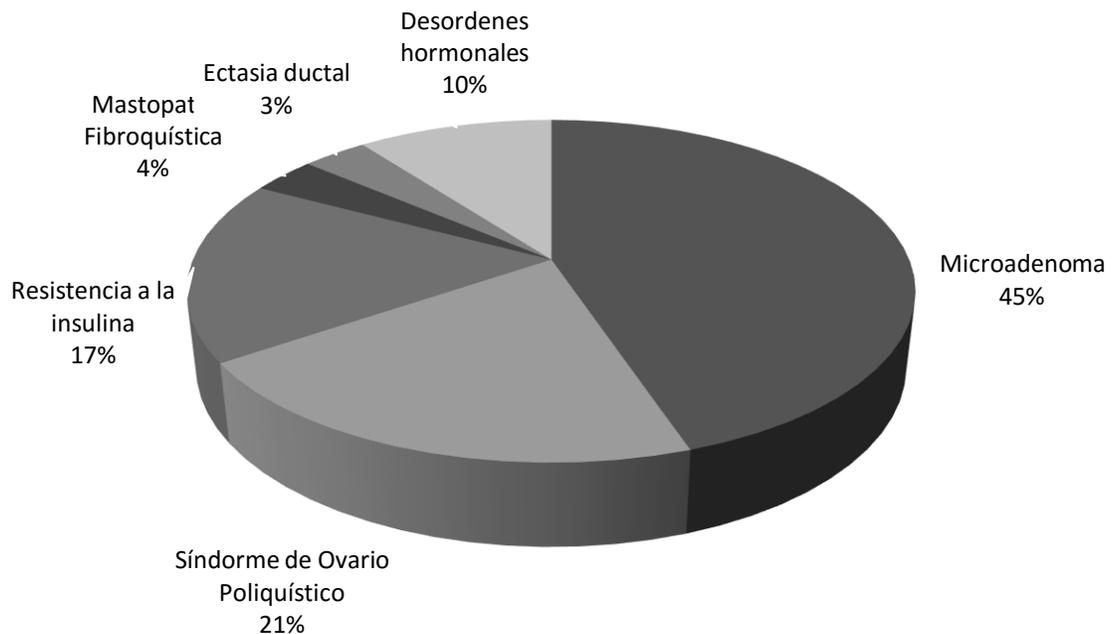


Figura 10. Principales etiologías de hiperprolactinemia en pacientes tratadas en el Hospital de la Mujer periodo de 2014-2015. El porcentaje se calculó en base a los pacientes a los cuales se les determino la etiología de la enfermedad.

El tratamiento al que se sometió a las pacientes en el Hospital a la Mujer en nuestro periodo de tiempo se aprecia en la **Figura 11**. Es claro que el tratamiento de elección para

reducir los niveles de prolactina en sangre es con el uso de bromocriptina, superando ampliamente al uso de cabergolina. Sin embargo, resulta interesante que en este lapso de tiempo no se hayan empleado otras alternativas terapéuticas. Sin embargo, dependido de la evolución de los pacientes el tratamiento inicial pudo ser modificado, aunque siempre se manejaron los mismos medicamentos.

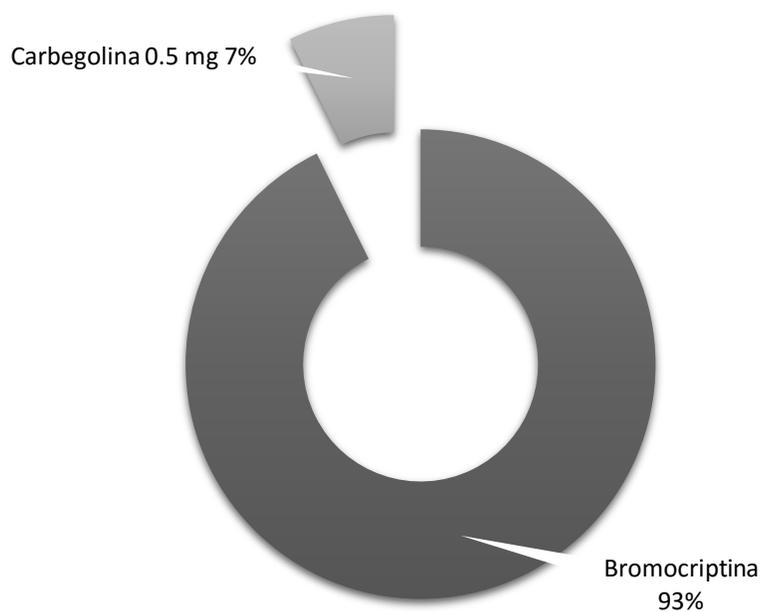


Figura 11. Principales estrategias terapéuticas en pacientes con Hiperprolactinemia en el Hospital de la Mujer (2014-2015). Dependiendo de la evolución de los pacientes, el tratamiento inicial pudo ser modificado.

La efectividad del tratamiento se midió como una relación entre los niveles iniciales y finales de PRL en sangre, en la población de estudio. Este dato fue normalizado por paciente para observar los rangos de reducción y efectividad de los medicamentos. Estos resultados se pueden observar en la **Figura 12**. Los resultados indican que la respuesta al tratamiento es variable y que las condiciones de las pacientes influyen en la efectividad.

Destaca que hubo 9% de la población que no obtuvo ninguna reducción en los niveles de prolactina en sangre después del tratamiento. Por otro lado la variabilidad también puede deberse a los niveles iniciales de PRL. También una reducción elevada en los niveles de PRL no indica necesariamente que los pacientes hayan regresado a los niveles normales de esta hormona en sangre.

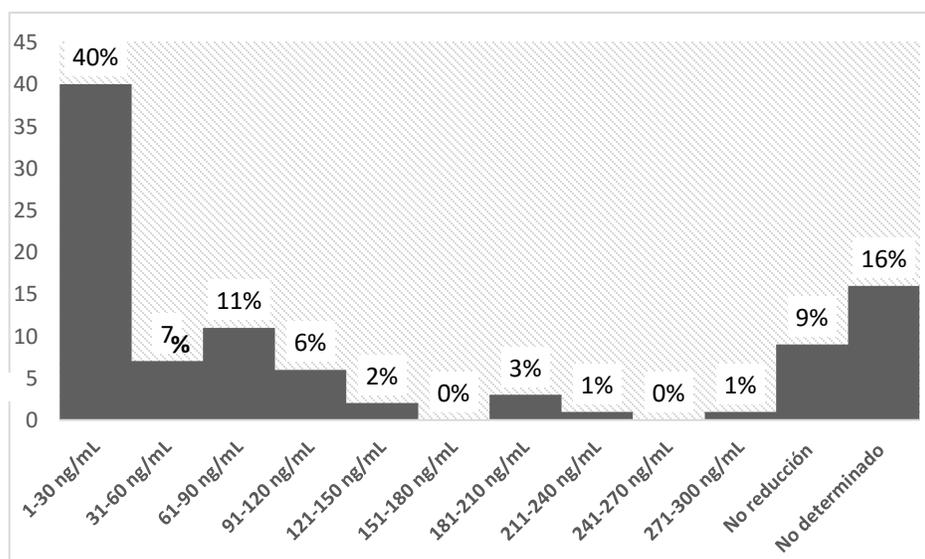


Figura 12. Rango de reducción de los niveles de prolactina después del tratamiento. Los resultados están expresados en el porcentaje total de la muestra. Los niveles fueron medidos en ng/mL.

Finalmente el éxito de embarazos de las mujeres con hiperprolactinemia en el hospital de la mujer en el periodo de tiempo del estudio se muestra en la **Figura 13**. Como se aprecia en la figura el 19% de las mujeres que fueron sometidas a tratamiento en tuvieron un embarazo exitoso de acuerdo al seguimiento que se plasma en cada uno de los expedientes. Cabe resalta que no el 100% de las mujeres con elevados índices de PRL en sangre buscaban como expectativa el tener un embarazo después del tratamiento, pues muchas de ellas ya había cumplido con su expectativa familiar.

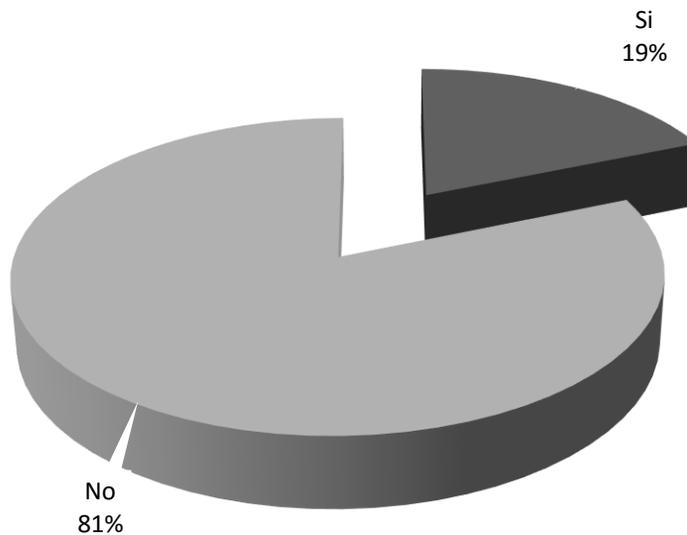


Figura 13. Porcentaje de mujeres con embarazos exitosos después del tratamiento para hiperprolactinemia en el Hospital de la Mujer 2014-2015.

El análisis estadístico consistió en un Análisis de Varianza Unifactorial (ANOVA de 1 vía) comparando los parámetros y variables que parecían tener una conexión entre ellas y la relación que se establece estadísticamente contó con un 95% de confianza. Las variables seleccionadas para estas pruebas estadísticas fueron el antecedente de abortos y las causas de hiperprolactinemia y se relacionó con los niveles de hiperprolactinemia como variable de respuesta. El objetivo del análisis estadístico fue saber si existe una relación significativa entre los niveles de PRL en sangre y el antecedente de aborto o la etiología. Para el primer caso se relacionó el antecedente de aborto con los niveles de PRL en sangre y los resultados de este análisis estadístico se muestra en la **Tabla 3**, cuando los datos fueron tratados con una distribución z normalidad estándar evaluadas con la prueba Shapiro-Wilk ($p < 0.05$).

Tabla 3. Resumen estadístico ANOVA 1 vía de las variables abortos y niveles de PRL en sangre. Los datos tratados con una distribución normal fallaron en la prueba estadística.

One Way Analysis of Variance.

Data source: Data 1 in Notebook1.

Normality Test (Shapiro-Wilk) Failed (P < 0.050)

Equal Variance Test: Passed (P = 0.697).

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Abortos Si	24	0	70.135	59.543	12.154
Abortos no	69	0	76.996	75.769	9.121

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	1	838.226	838.226	0.162	0.689
Residual	91471923	6325185.974			
Total	92472761	858			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.689). Power of performed test with alpha = 0.050: 0.047 The power of the performed test (0.047) is below the desired power of 0.800. Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

Como se aprecia en la **Tabla 3** los datos no respondieron a una prueba estadística paramétrica z normal estándar, lo que indica que no siguen una distribución gaussiana. Esto hizo que los datos tuvieran que ser tratados como una serie de valores clasificados por rangos para estudiarlos a través de la vía no paramétrica. El análisis estadístico usando la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis mostró que la diferencia de medias no determinaba que existiera una relación entre el antecedente de aborto y los niveles de PRL en sangre con un 95% de confianza desde el punto de vista estadístico (**Tabla 4**).

Tabla 4. Resumen estadístico ANOVA 1 vía de las variables abortos y niveles de PRL en sangre usando la prueba no paramétrica KW. Los datos tratados con una distribución muestras que no hay una relación entre el antecedente de aborto y los niveles de PRL en sangre.

One Way Analysis of Variance

Data source: Data 1 in Notebook1

Normality Test (Shapiro-Wilk) Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, ANOVA on Ranks begun

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Data source: Data 1 in Notebook1

Group	N	Missing	Median	25%	75%
Abortos Si	24	0	38.870	28.575	105.753
Abortos no	69	0	39.720	30.075	111.200

H = 0.0999 with 1 degrees of freedom. (P = 0.752)The differences in the median values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.752)

Para el segundo caso en donde se relacionó la etiología de la hiperprolactinemia con los niveles de PRL en sangre se utilizó un análisis de Varianza unifactorial para determinar si es que existía un una relación estadísticamente significativa entre estos parámetros. Con el antecedente de la ANOVA anterior se decidió partir directamente de una distribución no paramétrica desde el inició utilizando la prueba Kruskal Wallis para determinar la diferencia entre medianas de cada uno de los grupos estudiados. Los resultamos se muestran en la **Tabla 5.**

Tabla 5. Resumen estadístico ANOVA 1 vía de las diferentes etiologías y niveles de PRL en sangre usando la prueba no paramétrica KW. Los datos tratados con una distribución no paramétrica muestran diferencia significativa entre ellas.

One Way Analysis of Variance

Data source: Data 1 in Notebook1

Normality Test (Shapiro-Wilk) Failed (P < 0.050)

Test execution ended by user request, ANOVA on Ranks begun

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Data source: Data 1 in Notebook1

Group	N	Missing	Median	25%	75%
Microadenoma	13	0	121.570	81.665	207.000
SOP	6	0	35.400	32.227	51.235
Resistencia a la Insulina	6	0	86.450	30.580	133.550
Desrodenes hormonales	3	0	30.150	17.000	37.120

H = 11.432 with 3 degrees of freedom. (P = 0.010)

The differences in the median values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.010)

To isolate the group or groups that differ from the others use a multiple comparison procedure.

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Dunn's Method):

Comparison	Diff of Ranks	Q	P<0.05
Microadenoma vs Desrodenes ho	14.795	2.808	Yes
Microadenoma vs SOP	10.128	2.495	No
Microadenoma vs Resistencia a	5.628	1.386	Do Not Test
Resistencia a vs Desrodenes ho	9.167	1.576	No
Resistencia a vs SOP	4.500	0.948	Do Not Test
SOP vs Desrodenes hormonales	4.667	0.802	Do Not Test

Al analizar la diferencia de medias entre las variables propuestas se observó que existe una diferencia significativa de los niveles de PRL en sangre cuando la etiología es por un microadenoma comparada con desordenes hormonales, aunque no lo es cuando se relaciona con el SOP. Las otras etiologías no presentan una diferencia estadística lo que indica que los niveles de PRL en sangre se modifican significativamente sólo cuando la causa es por un microadenoma.

8. DISCUSIÓN

El seguimiento clínico y gineco-obetetra de las pacientes con hiperprolactinemia en el Hospital de la Mujer en el periodo 2014-2015 que se propuso en el presente trabajo, arroja datos relevantes para marcar directrices en el manejo de estos pacientes.

Nuestros resultados arrojan que la mayoría de las pacientes que tiene elevados niveles de PRL en sangre se encuentran en el rango de edad reproductiva. La regulación hormonal de los ciclos circadiano de las mujeres en esa etapa de la vida condiciona enfermedades relacionadas con desordenes en el control, metabolismo, regulación y síntesis de las diferentes hormonas en el cuerpo que pueden desencadenar de manera primaria o secundaria un aumento de la PRL en sangre. Enfermedades características de la edad reproductiva como lo son alteraciones menstruales, miomas, SOP o endometriosis pueden condicionar la aparición de hiperprolactinemia en nuestra población en riesgo (Olivares *et al.*, 2014).

En este estudio se abordaron características psicoambientales como el estado civil y el nivel de escolaridad de las pacientes tratadas por aumentó de la PRL en sangre como una herramienta para evaluar el estado emocional de las pacientes. Si bien no se ha profundizado en como condicionan estos elementos las emociones de los pacientes, se ha observado que factores psicológicos de superación y estrés pueden estar relacionados con la aparición de factores desencadenantes de hiperprolactinemia en diferentes estratos de la sociedad. Se ha documentado que elementos como el nivel socioeconómico, estado civil, estatus social, entre otros, están relacionados a que las pacientes presenten diversos grados de estrés que aunados con características biológicas y ambientales pueden propiciar a la aparición de enfermadas como lo es la hiperprolactinemia (Aleman 2015)

Los antecedentes gineco-obtetras son de importante relevancia para el manejo de pacientes con hiperprolactinemia. En este estudio se abordaron los AGO para determinar si existía una relación de estos con los niveles de PRL encontrando que no existe una relación. Esto discrepa con lo reportado por Pacheco y colaboradores en 2009 en donde observaron

una relación entre la hiperprolactinemia y el aborto recurrente, aunque el tratamiento con Bromocriptina mejoran los resultados de embarazo en un 32%; sin embargo estos investigadores afirman que existen enfermedades con una mayor correlación con el aborto que la hiperprolactinemia como son el síndrome de ovario poliquístico (SOP), resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e hiperandrogenismo (Pacheco *et al.*, 2009).

Los resultados que arroja esta investigación evidencian a la amenorrea, la infertilidad y la galactorrea como las principales causas de consulta que desencadenan el diagnóstico de hiperprolactinemia. Estos mismos resultados han sido reportado en investigaciones anteriores, en donde la OMS y Organizaciones locales de salud observan en pacientes con hiperprolactinemia a la galactorrea (24-40%), y oligo / amenorrea (45-68%) como los principales motivos de consulta (López Hidalgo 2015).

La hiperprolactinemia puede ser de origen fisiológico, patológico o idiopático. El embarazo y la lactancia pueden producir aumento de la prolactina sérica, en relación directa al grado de hiperplasia lactotrópica producida por los estrógenos. El estrés y el ejercicio son otras causas de aumento fisiológico y transitorio de la prolactina. En la práctica clínica, la causa más común de hiperprolactinemia patológica son los adenomas lactotropos (prolactinomas), lo que también coincide con los resultados encontrados en las mujeres tratadas en el Hospital de la Mujer en el periodo estudiado. Otra causa de hiperprolactinemia es la enfermedad renal crónica, debido a la disminución en la eliminación de la hormona, aunque la uremia puede también alterar la capacidad de la dopamina para regular la liberación de prolactina. Cerca de 10% de los pacientes con hipotiroidismo primario pueden tener incrementos leves en la prolactina (25-40 ng/ml), debido al aumento en la secreción de TRH. En 30% de las pacientes con síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) ocurre hiperprolactinemia, posiblemente por el estímulo persistente de estrógenos. Por mecanismos no claros, los niveles de prolactina basal aumentan en 5 a 20% de las pacientes con cirrosis alcohólica y no alcohólica. La estimulación de las vías neurales aferentes son responsables de la hiperprolactinemia que ocurre después de trauma de tórax. Cuando no se identifica la causa se habla de hiperprolactinemia idiopática, aunque

estudios a largo plazo han identificado microadenomas en cerca del 10% de estos casos (Perta 2013).

El objetivo del tratamiento es el de normalizar los niveles de prolactina en suero, con el fin de restaurar la función gonadal e interrumpir la galactorrea, reducir el tamaño del tumor, preservar la función pituitaria residual y prevenir la progresión de la enfermedad (Prabhakar *et al.*, 2008). En nuestro estudio observamos que los antagonistas de la dopamina son la primera línea de tratamiento en el manejo del prolactinoma y de la hiperprolactinemia idiopática, siendo la bromocriptina y la cabergolina los más usados. Estos agentes disminuyen la prolactina y el tamaño del adenoma a través del efecto en el receptor D2. Puerta en 2013 establece que la bromocriptina normaliza los niveles de prolactina y disminuye el tamaño del tumor en 80-90% de las pacientes con microprolactinomas y en 70% de aquellos con macroprolactinomas; 60% de los pacientes desarrollan efectos secundarios y 12% de los pacientes son incapaces de tolerar las dosis terapéuticas. La cabergolina es un agonista D2 selectivo, normaliza los niveles de prolactina, restaura la función gonadal y disminuye el tamaño del tumor en un 95 y 80%, respectivamente; tiene un tiempo de vida más largo (65 horas), puede ser tomada una o dos veces por semana. (Perta 2013). La disminución de la secreción de prolactina ocurre en las primeras 2 semanas de tratamiento, mientras la reducción del adenoma se detecta a las 6 semanas, cuando se aprecia mejoría la función visual y pituitaria. Después de un año la dosis del medicamento se puede disminuir y si la prolactina es normal por dos o más años y no se observa adenoma en la RM, se puede considerar la suspensión del tratamiento. Hay recaídas en 24, 31 y 36% de las pacientes con hiperprolactinemia idiopática, microadenomas y macroadenomas respectivamente, y es más probable que ocurra si ha quedado masa visible en las imágenes (Colao 2009).

Dado que sólo un 5 a 10% de los microprolactinomas presentan riesgo de incremento de tamaño, se plantea que en pacientes que padecen esta patología y que no deseen gesta pueden no utilizarse los agonistas dopaminérgicos; si la paciente presenta trastornos del ciclo menstrual podría ser tratada con estrógenos y realizarse un seguimiento anual clínico, bioquímico e imagenológico. Algunos autores plantean que ante valores séricos de PRL

dentro del rango normal durante 1 o 2 años y una reducción del volumen del adenoma en un 50% o más, se puede disminuir gradualmente la dosis del agonista dopaminérgico hasta su suspensión, con menor probabilidad de recidiva tumoral en aquellos casos de desaparición intratratamiento de la imagen. El 80% de los pacientes con macroprolactinomas tratados con agonistas dopaminérgicos disminuyen más del 25 % el tamaño tumoral y en general esta respuesta se asocia con una disminución de la prolactina sérica; los agonistas dopaminérgicos también restauran la función visual en aquellas pacientes con compromiso previo. Algunos autores proponen una dosis supresiva de agonistas dopaminérgicos para obtener el menor valor sérico de PRL; esto llevaría a una mejor respuesta en relación con el volumen tumoral (Llano *et al.*, 2007)

Uno de los hallazgos de mayor interés en este trabajo fue la frecuencia de embarazos exitosos posteriores al tratamiento. Existen pocos registros sobre la recuperación de la fertilidad en las mujeres después de padecer hiperprolactinemia, pero esta recuperación se ha asociado al tratamiento. Las mujeres hiperprolactinélicas infértiles, en su mayoría, logran embarazo sólo con bromocriptina y un menor número de pacientes con adenomas, requieren cirugía o radiación. Entre el 80 y el 90 % de las mujeres tratadas con bromocriptina reiniciaron los ciclos menstruales y la ovulación en un período entre 4 semanas y 3 meses después de resuelta la hiperprolactinemia con dosis menores de 7,5 mg de bromocriptina; en los casos de macroadenomas se requieren dosis mayores. Sólo en un pequeño porcentaje de los casos fue necesario el uso de inductores de la ovulación, que comparando con nuestro estudio no se tienen registros sobre el uso de estos medicamentos para compararlos con los obtenidos en las pacientes con PRL elevados en el Hospital de la mujer en este periodo de tiempo (Fortuna *et al.*, 1999).

9. CONCLUSIONES

La población en riesgo de padecer hiperprolactinemia en el Hospital de la Mujer se encuentra en el rango de edad reproductiva entre los 20 y 40 años.

No existe una relación, estadísticamente significativa entre los niveles de prolactina en sangre y el antecedente de aborto en las pacientes con Hiperprolactinemia en el Hospital de la Mujer.

Factores psicoambientales pueden influir en el desarrollo de hiperprolactinemia en la población en riesgo.

La amenorrea y la infertilidad son los motivos de consulta más frecuentes para el diagnóstico de hiperprolactinemia en el Hospital de la Mujer.

Los adenomas hipofisarios son la principal etiología para el desarrollo de hiperprolactinemia en la población estudiada. Existe una relación significativa entre los niveles de PRL en sangre y la etiología tumoral.

La bromocriptina y la cabergolina son los tratamientos de elección para las pacientes con hiperprolactinemia en el Hospital de la Mujer.

El seguimiento gineco-obstetra de las pacientes con hiperprolactinemia no es suficiente para establecer una evaluación adecuada de la enfermedad. El porcentaje de embarazos exitosos después del tratamiento es bajo y representa un área de oportunidad para los especialistas de la salud.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Aguirre, M. A., Luna, M., Reyes, Y., Zerpa, Y., Vielma, M., & de Endocrinología Mérida, G. (2013). Diagnóstico y manejo de la hiperprolactinemia. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 11(1), 26-38.
2. Colao, A. (2009). The prolactinoma. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 23(5), 575-596.
3. Díaz, R. E., Véliz, J., & Wohlk, N. (2015). Laboratorio de hormonas: aspectos prácticos. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 26(6), 776-787.
4. Echeverría Aleman, M. (2015). Prevención de la depresión en jóvenes: enfoque positivo. Tesis de grado de licenciatura en Enfermería. Universidad Pública de Navarra, España.
5. Fernández-García, D., Torres Vela, E., Reyes, R., & Alonso, G. (2005). Hiperprolactinemia. *Endocrinología y Nutrición*, 52(2), 59-64.
6. Fortuna, M. P., Peña, G. M., & Pérez, F. S. (1999). Hiperprolactinemia y embarazo: aspectos clínicos. *Revista Cubana Endocrinología*, 10(1), 38-42.
7. Freeman, M.E., Kanyicska, B., Lerant, A., & Nagy, G.(2000). Prolactin: structure, function, and Regulation of secretion. *Physiolg Rev*, 80(1), 1523-1631.
8. Gibney, J., Smith, T.P. & McKenna, T.J. (2005). The Impact on Clinical Practice of Routine Screening for Macroprolactin. *JCEM*, 90(3), 3927-3932.

9. Llano, M., & Fideleff, H.(2007). Hiperprolactinemias en la mujer. Actualización Unidad de Endocrinología. Depto. de Medicina. Hospital T. Álvarez. Trabajo de actualización, Argentina.
10. López Hidalgo, M. P. (2015). Determinación de hiperprolactinemia en mujeres de 18 a 22 años que toman anticonceptivos en la carrera de laboratorio clínico. Tesis de grado. Licenciatura en laboratorio clínico. Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.
11. Losa, M., & Ribotto, P. (2011). Diagnóstico diferencial de los prolactinomas *Salud (i) cienc.* 18(4), 342-345.
12. Mounier, C.H., Trouilla, J., & Claustrat, B. (2003). Macroprolactinaemia associated with prolactin adenoma. *Human Reproduction.* 18(1), 853-857.
13. Olivares, J. M., Fernandez, M. F., Nadal, A., Olea, N., Tena-Sempere, M., & Torres-Cantero, A. M. (2014). Alteradores endocrinos y desórdenes metabólicos y reproductivos: Perspectivas futuras. *Revista de Salud Ambiental*, 14(1), 1-7.
14. Pacheco, J., de Michelena, M. I., & Orihuela, P. (2009). Enfoque actual del aborto recurrente. In *Anales de la Facultad de Medicina.* 70 (2), 123-134.
15. Prabhakar, V. K. B., & Davis, J. R. E. (2008). Hyperprolactinaemia. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 22(2), 341-353.
16. Puerta, D. C. M. (2013). Enfoque de la paciente con hiperprolactinemia. *Memorias Curso de Actualización en Ginecología y Obstetricia*, 19, 257.
17. Rivas EJ. La prolactina-Endocrinología. Recurso multimedia [internet]. 2011 [citado el 5 de Junio de 2016]. Disponible en: www.monografias.com/trabajos11/laprolac/laprolac.

18. Sosa, E., Rangel, M. J., Cuenca, D., Ramírez, C., & Mercado, M. (2016). Diagnóstico y tratamiento actual de la hiperprolactinemia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 54(1), 110-21.
19. Tabares, G. G. (2007). Prolactina: fisiología, actualización. *Revista colombiana*, 13 (4), 1-9.

ABREVIATURAS

AGO	Antecedentes Gineco-obstetras
AHF	Antecedentes Heredo Familiares
AMP	Adenosin mono fosfato
ANOVA	Análisis de varianza
APP	Antecedentes Personales patológicos
APP no P	Antecedentes Personales no patológicos
GABA	Ácido γ -aminobutírico
GH	Hormona del crecimiento
HL	Hormona luteinizante
HPL	Hormona lactógeno placentario
IGF-1	Factor de crecimiento insulínico
KDa	Kilodalton
KW	Krukal Wallis
mL	Mililitro
ng	Nanogramo
OMS	Organización Mundial de la Salud
PGR	Perdida gestacional Recurrente
PRL	Prolactina
RMN	Resonancia magnética nuclear
SOP	Síndrome de Ovario Poliquístico
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TRH	Hormona tiroidea