



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”**

**“PREVALENCIA DE HIPERPROLACTINEMIA Y CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS EN MUJERES MEXICANAS CON INFERTILIDAD ”**

Tesis

Que para obtener el título de especialista en:
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

PRESENTA

DR. GUSTAVO CRUZ ALARCÓN

Dr. Julio Francisco De la Jara Díaz

Profesor titular del curso de especialización en Biología de la Reproducción
Humana

Dr. Enrique Reyes Muñoz

Director de tesis



CIUDAD DE MEXICO

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

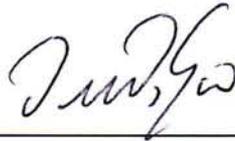
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

PREVALENCIA DE HIPERPROLACTINEMIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN MUJERES MEXICANAS CON INFERTILIDAD

PRESENTA:

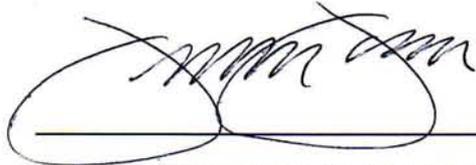
Dr. Gustavo Cruz Alarcón



Dra. Viridiana Gorbea Chávez

Directora de Educación en Ciencias de la Salud

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



Dr. Julio Francisco De la Jara Díaz

Profesor titular del curso de especialización en Biología de la Reproducción Humana

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



Dr. Enrique Reyes Muñoz

Director de tesis y asesor metodológico

Coordinación de Endocrinología Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

INDICE

Resumen	4
Abstract	5
Antecedentes	6
Material y Métodos	8
Resultados	10
Discusión	15
Conclusiones	18
Bibliografía	19

RESUMEN

OBJETIVO. Conocer la prevalencia de hiperprolactinemia y las características clínico-bioquímicas en mujeres mexicanas con infertilidad.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio observacional, transversal, se incluyeron mujeres que acudieron a la clínica de infertilidad con determinación de prolactina y perfil hormonal completo. Se excluyeron mujeres con TSH mayor de 2.5 mUI/L o que tomaran fármacos dopaminérgicos (bromocriptina o cabergolina). Se analizó la prevalencia de hiperprolactinemia definida por prolactina > 25 ng/mL. Se compararon las características clínicas y bioquímicas de mujeres con y sin hiperprolactinemia.

RESULTADOS. Se incluyeron 869 mujeres. La prevalencia de hiperprolactinemia fue 9.6%. En mujeres con infertilidad secundaria la prevalencia de uno o más abortos en mujeres con vs sin hiperprolactinemia fue: 19 (95%) vs 116 (58.9%), respectivamente $p= 0.002$. La prevalencia de galactorrea fue (4.8% vs 0%) $p= 0.01$, en mujeres con y sin hiperprolactinemia, respectivamente. La prevalencia de anovulación e hiperandrogenismo clínico fue significativamente mayor en el grupo sin hiperprolactinemia.

CONCLUSIONES. La prevalencia de hiperprolactinemia en mujeres mexicanas con infertilidad es de 9.6%. Las mujeres con hiperprolactinemia presentan una mayor frecuencia antecedente de uno o más abortos.

Palabras clave: Infertilidad, hiperprolactinemia, galactorrea.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To know the prevalence of hyperprolactinemia and clinical-biochemical characteristics in Mexican women with infertility.

MATERIAL AND METHODS: Observational cross-sectional study, women attending at infertility clinic, with prolactin determination and complete hormone profile were included. Women were excluded if TSH was greater than 2.5 mIU/L or take dopaminergic drugs (bromocriptine or cabergoline). Hyperprolactinemia was defined by prolactin > 25 ng/mL. Clinical and biochemical characteristics of with and without hyperprolactinemia were compared

RESULTS: We included 869 women. The prevalence of hyperprolactinemia was 9.6%. In women with secondary infertility the prevalence of one or more abortions between women with vs. without hyperprolactinemia was: 19 (95%) vs. 116 (58.9%), respectively, $p = 0.002$. The prevalence of galactorrhea was (4.8% vs. 0%) $p = 0.01$, in women with and without hyperprolactinemia, respectively. The prevalence of anovulation and clinical hyperandrogenism was significantly higher in the group without hyperprolactinemia.

CONCLUSIONS. The prevalence of hyperprolactinemia among Mexican women with infertility is 9.6%. Women with hyperprolactinemia have an increased frequency history of one or more abortions.

Keywords: Infertility, hyperprolactinemia, galactorrea.

ANTCEDENTES

La infertilidad se define como la incapacidad de una pareja para concebir después de 12 meses de relaciones sexuales, sin utilizar métodos de planificación familiar,¹ se estima que el 15% de todas las parejas experimentará infertilidad primaria o secundaria en algún momento de su vida reproductiva.²

En México, Ramírez y colaboradores³ reportan al factor endocrino-ovárico alterado en 35% de los casos de infertilidad, el síndrome de ovario poliquístico es la alteración más frecuente en 43%, seguido del factor tuboperitoneal en 28% y factor masculino en 26%. La prolactina 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.⁴ La hiperprolactinemia se define como un incremento de la concentración sanguínea normal de prolactina producida por alguna alteración en el sistema de regulación.⁵ 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. La hiperprolactinemia puede alterar el desarrollo folicular y la función del cuerpo lúteo inhibiendo la producción de progesterona. Existe además un aumento en la dopamina en respuesta a la hiperprolactinemia con una falla ovárica subsecuente o una inhibición de la producción de GnRH.⁶

El 13-23% de mujeres con amenorrea presentan hiperprolactinemia y el 30-90% de mujeres hiperprolactinémicas tienen galactorrea.^{4,5} En al menos 30% de las hiperprolactinemias existe evidencia radiológica de tumor hipofisiario.⁶

La prevalencia de hiperprolactinemia en población general adulta de Estados Unidos se ha reportado en 0.4%⁷, y hasta en 9 a 17% en mujeres con problemas menstruales como amenorrea o síndrome de ovarios poliquísticos.⁸ En mujeres españolas se ha reportado una prevalencia del 4%⁹. En mujeres asintomáticas con infertilidad se ha reportado una prevalencia de hiperprolactinemia de 5.1% en mujeres Norteamericanas.¹⁰

En población latino-americana las publicaciones sobre prevalencia de hiperprolactinemia en mujeres con infertilidad son limitadas.

En México, Ramírez y colaboradores³ reportan al factor endocrino-ovárico alterado en 35% de los casos de infertilidad, el síndrome de ovario poliquístico es la alteración más frecuente en 43%, seguido del factor tuboperitoneal en 28% y factor masculino en 26%.

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

MATERIAL Y METODOS

Diseño

Estudio observacional, transversal, realizado en el Instituto Nacional de Perinatología con mujeres atendidas en la clínica de infertilidad durante los años 2006 a 2012.

Se incluyeron a todas las mujeres que contaban con medición sérica de prolactina y exámenes básicos de infertilidad. Todas las mujeres incluidas contaban con perfil hormonal del día 3 al 5 del ciclo, que incluye LH, FSH, estradiol, prolactina, TSH, T3 total y T4 Libre. La determinación de progesterona se realizó entre el día 21-23 del ciclo natural o inducido con progestágeno. Las determinaciones hormonales se realizaron en el laboratorio de Endocrinología del Instituto por quimioluminiscencia con el equipo (IMMULITE 2000, Immunoassay System), Todas las mujeres contaban con ultrasonido ginecológico. Se excluyeron mujeres con cualquier tipo de hipotiroidismo ($TSH \geq 2.5$ mUI/mL), mujeres que al ingreso tuvieran tratamiento con bromocriptina o cabergolina y mujeres que no contaran con una segunda determinación de prolactina para confirmar el diagnóstico de hiperprolactinemia.

Como objetivo primario se determinó la prevalencia de hiperprolactinemia definido por prolactina sérica > 25 ng/mL, confirmada por una segunda determinación.

Como objetivo secundario se compararon las siguientes características clínico-bioquímicas en mujeres con hiperprolactinemia vs mujeres sin hiperprolactinemia: Edad (años cumplidos al ingreso a infertilidad), peso en Kg, talla en metros, índice de masa corporal (IMC) calculado de acuerdo a la fórmula $\text{peso en kg}/\text{talla en m}^2$, oligo-anovulación definido por periodos de opsomenorrea (intervalo entre ciclos menstruales mayor a 35 días) y/o proiomenorrea (intervalo entre ciclos menstruales menor a 21 días) y/o progesterona sérica en fase lútea media menor de 3 ng/mL, así mismo se compararon las determinaciones del perfil hormonal.

Tamaño de muestra

Para encontrar una prevalencia de hiperprolactinemia del 10% considerando un nivel de confianza del 95% y una precisión o margen de error del 2%, se requiere estudiar 864 mujeres con infertilidad.

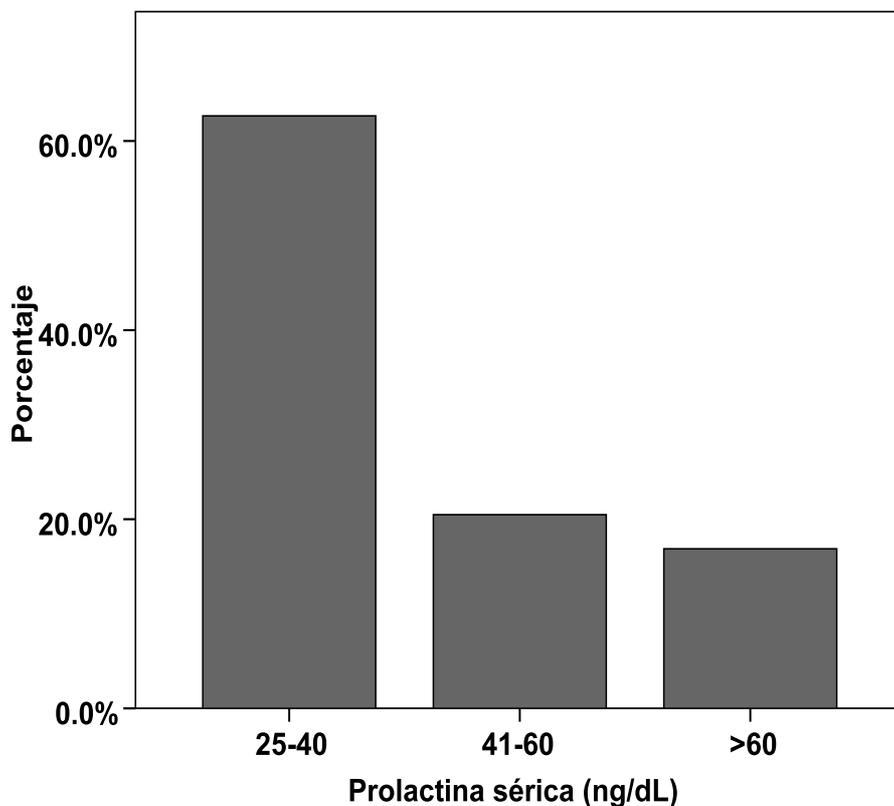
Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva utilizando frecuencias y porcentajes para variables cualitativas y media con desviación estándar para variables cuantitativas continuas. Para comparar variables se utilizó prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher para diferencia de proporciones y prueba de T de Student o U de Mann Withney para diferencia de medias de acuerdo a la distribución de cada variable continua. Se utilizó el programa SPSS Versión 15, Chicago, IL.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 869 mujeres con infertilidad que cumplieron los criterios de inclusión, se excluyeron 3 mujeres con hiperprolactinemia que ingresaron embarazadas a la consulta de infertilidad. La prevalencia de hiperprolactinemia fue 9.6%. De las 83 mujeres con hiperprolactinemia, 52 (62.6%) tuvieron valores entre 25-40 ng/mL, 17 (20.4%) entre 41-60 ng/mL y 14 (16.8%) con valores arriba de 60 ng/mL. (Figura 1)

Figura 1. Frecuencia de mujeres con diferentes rangos de prolactina sérica al diagnóstico de hiperprolactinemia.



Las características clínicas de las mujeres con y sin hiperprolactinemia se muestran en el cuadro 1. No hubo diferencias en edad, IMC, tiempo de infertilidad y tipo de infertilidad, hiperandrogenismo bioquímico y acantosis nigricans. Se observó una mayor frecuencia de mujeres con opsomenorrea y síndrome de ovarios poliquístico en mujeres sin hiperprolactinemia, si bien, no fue estadísticamente significativo. En mujeres con hiperprolactinemia hubo mayor frecuencia de galactorrea y menor frecuencia de anovulación e hiperandrogenismo clínico ambos con significancia estadística $p < 0.05$.

Del total de mujeres estudiadas el 25% (217) tenía infertilidad secundaria, 20 en el grupo con y 197 en el grupo sin hiperprolactinemia. Se observó un mayor número de mujeres con antecedente de uno o más abortos en mujeres con vs sin hiperprolactinemia 19 (95%) vs 116 (58.9%), respectivamente $p= 0.002$. Al analizar el antecedente de dos o más abortos hubo 5 (25%) vs 25 (12.7%) en los grupos con y sin hiperprolactinemia respectivamente, si bien se observa una tendencia a ser mayor en el grupo con hiperprolactinemia esta diferencia no fue significativa, $p= 0.12$.

Cuadro 1. Características clínicas de mujeres infértiles con y sin hiperprolactinemia.

Característica	Total n= 869	Mujeres con hiperprolactinemia n= 83	Mujeres sin hiperprolactinemia n= 786	p*
Edad (años)	29.8 ± 3.9	30.4 ± 3.8	29.8 ± 4.0	0.19
Peso (Kg)	66.2 ± 12.0	66.4 ± 10.5	66.2 ± 12.1	0.84
Talla (m)	1.50 ± 0.7	1.53 ± 0.18	1.55 ± 0.6	0.06
IMC (kg/m ²)	27.4	27.4 ± 4.3	27.3 ± 4.5	0.77
Años de infertilidad	5.1 ± 2.9	5.5 ± 3.0	5.1 ± 2.9	0.19
Infertilidad primaria	652 (75)	63 (75.9)	589 (74.9)	0.92
Galactorrea	4 (0.5)	4 (4.8)	0 (0)	0.01
Opsomenorrea	269 (30.9)	18 (21.7)	251 (31.9)	0.07
Oligo-anovulación	467 (53.7)	33 (39.8)	434 (55.2)	0.01
Síndrome de ovarios poliquísticos ⁺	291 (33.4)	23 (27.7)	268 (34.1)	0.29
Hiperandrogenismo clínico [^]	109 (12.5)	4 (4.8)	105 (13.5)	0.03
Hiperandrogenismo bioquímico	257 (29.5)	24 (28.9)	233 (29.6)	0.89
Acantosis nigricans	114 (13.1)	9 (10.8)	105 (13.4)	0.57

Valores expresados en media ± desviación estándar y/o frecuencia con (porcentaje).

*Prueba T de Student o Chi cuadrada.

+Definido por los criterios de Rotterdam: disfunción ovárica (ciclos de opsomenorrea), hiperandrogenismo (clínico o bioquímico), imagen por ultrasonido de ovarios poliquísticos¹¹

[^]Puntaje en la escala de Ferriman-Gallwey >8 ¹²

En el análisis de las características bioquímicas se observó una diferencia significativamente mayor en los niveles de prolactina ($p=0.0001$) y progesterona ($p=0.0001$), en el grupo de mujeres con hiperprolactinemia. No hubo otras diferencias bioquímicas entre los grupos de estudio. (Cuadro 2)

Cuadro 2. Características bioquímicas de mujeres mexicanas infértiles con y sin hiperprolactinemia.

Característica	Mujeres con hiperprolactinemia n= 83	Mujeres sin hiperprolactinemia n= 786	p*
Prolactina (ng/mL)	44.3 ± 24.7	12.4 ± 4.7	0.0001
TSH (μUI/mL)	1.5 ± 0.51	1.5 ± 0.53	0.53
T3 Total (ng/mL)	123.9 ± 25.5	121.6 ± 29.6	0.5
T4 Libre (ng/mL)	1.3 ± 0.25	1.3 ± 0.32	0.84
Estradiol (pg/mL)	47.0 ± 42.5	47.3 ± 40.7	0.94
Progesterona (ng/mL)	11.5 ± 18.0	6.7 ± 7.4	0.0001
FSH (mUI/mL)	5.6 ± 2.3	6.0 ± 5.4	0.57
LH (mUI/mL)	4.7 ± 8.9	4.5 ± 3.5	0.64
Insulina (μU/mL)	11.3 ± 9.4	10.9 ± 8.9	0.74
Glucosa (mg/dL)	92.7 ± 10.0	93.1 ± 16.5	0.82
Testosterona total (nmol/L)	n= 40 1.5 ± 0.94	n= 401 3.4 ± 16.6	0.48
SHBG (nmol/L)	n= 40 39.4 ± 17.6	n= 401 43.0 ± 29.3	0.44
*IAL (%)	n= 40 4.8 ± 3.6	n=401 5.5 ± 8.7	0.63
17-Hidroxiprogesterona (ng/mL)	n= 69 1.3 ± 1.1	n= 678 1.3 ± 1.4	0.99
Androstenediona (ng/mL)	n= 69 2.5 ± 0.93	n=678 2.6 ± 1.4	0.54
S-DHEA (μg/dL)	n= 65 157.9 ± 80.2	n= 619 156.4 ± 81.0	0.88

*Índice de andrógenos libres

DISCUSIÓN

La prevalencia de hiperprolactinemia en mujeres mexicanas con infertilidad fue del 9.6%. El grupo de mujeres con infertilidad secundaria e hiperprolactinemia presentó con mayor frecuencia el antecedente de uno o más abortos. Este es el primer trabajo que reporta la prevalencia de hiperprolactinemia en mujeres mexicanas con infertilidad.

De acuerdo con las guías de práctica clínica de la Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos (2013), la hiperprolactinemia ocurre en menos del 1% de la población general y en 5-14% de las mujeres con amenorrea secundaria. Aproximadamente el 75% de las mujeres con galactorrea y amenorrea tienen hiperprolactinemia.¹³ Souter y colaboradores reportaron una prevalencia de hiperprolactinemia en mujeres con infertilidad de 12.1%, de las cuales, 60.9% tiene una resonancia magnética de hipófisis sin alteraciones.¹⁰

Las características socio-demográficas encontradas en la población estudiada en esta publicación son similares a las informadas en Colombia por Barón y Colaboradores^{14,15,16}.

Los altos niveles de prolactina en sangre, podrían provocar anovulación por bloqueo del pulso de la hormona luteinizante¹⁷ y por interferencia en el efecto del mecanismo de retroalimentación positiva del estradiol al nivel hipotalámico¹⁸, mediante el bloqueo de los receptores de estrógenos. En el

ovario, la hiperprolactinemia puede provocar disminución del número o de la afinidad de los receptores de LH en el cuerpo lúteo¹⁹, 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 en el presente estudio, no hubo diferencias significativas en el número de mujeres con oligo-anovulación y el nivel de progesterona fue significativamente mayor en el grupo con hiperprolactinemia vs sin hiperprolactinemia, lo anterior podría explicarse por el nivel relativamente bajo de prolactina para causar anovulación, el 83% de nuestra población de estudio tenía prolactina entre 25 y 60 y ninguna de ellas tenía galactorrea.

La fortaleza de este estudio es el tamaño de muestra que es representativa de la población mexicana con problemas de infertilidad y los criterios de inclusión, dado que excluimos mujeres con hipotiroidismo y/o mujeres con algún fármaco dopaminérgico. Una de las limitaciones radica en que no se practicó estudio de imagen de hipófisis (resonancia magnética o tomografía axial computarizada) a todas las pacientes, solo 3 pacientes contaban con dicho estudio. El punto de corte para definir hiperprolactinemia fue de 25 ng/dL, en otros reportes utilizan un punto de corte de 20 ó 28 ng/dL, por lo que habría que estandarizar valores para tener mejores resultados, así como el método de laboratorio usado para cuantificación.

Si bien, en nuestro estudio en mujeres con hiperprolactinemia y al menos un embarazo previo, hubo con mayor frecuencia el antecedente de uno o más abortos, existe controversia sobre dar tratamiento o no a mujeres con hiperprolactinemia asintomáticas y ciclos regulares ovulatorios, ya que la relación costo-beneficio no ha sido bien establecida. Se necesitan hacer mayores estudios al respecto.⁶

A futuro se sugiere realizar estudios prospectivos que incluyan estudios de imagen, así como los resultados del tratamiento de infertilidad y en su caso resultados perinatales en mujeres con hiperprolactinemia.

CONCLUSIONES

La prevalencia de hiperprolactinemia en mujeres con infertilidad es de 9.6%.

Las mujeres con hiperprolactinemia presentan con mayor frecuencia el antecedente de uno o más abortos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definition of "infertility". *Fertil Steril*. 2006;86:S228.
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. Salazar-Lopez-Ortiz C, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hiperprolactinemia. *Ginecol Obstet Mex* 2014; 82: 123-142
5. Brue T, Delemer B. Diagnosis and Management of hyperprolactinemia: expert consensus – French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007; 68: 58-64
6. Nawroth F. Hyperprolactinaemia and the regular menstrual cycle in asymptomatic women: should it be treated Turing therapy for infertility? *Reproductive Biomedicine Online* 2005; 11(5): 581-88
7. Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999;44:1075-84
8. Greer ME, Moraczewski T, Rakoff JS. Prevalence of hyperprolactinemia in anovulatory women. *Obstet Gynecol* 1980;56:65-9

9. Alpañés M, Sanchón R, Martínez-García MÁ, Martínez-Bermejo E, Escobar-Morreale HF. Prevalence of hyperprolactinaemia in female premenopausal blood donors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Oct;79(4):545-9
10. Souter I, Baltagi L, Toth T, Pertozza J. Prevalence of hyperprolactinemia and abnormal magnetic resonance Imaging findings in a population with infertility. *Fertil Steril* 2010; 94(3):1159-1162
11. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti E, Escobar H, Futterweit W, et al. The androgen excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91:456-88.
12. Ferriman D, Gallwey J. Clinical assesment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440-7.
13. The Endocrine Society Diagnosis & Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice. February 2011.
14. 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.
15. Gómez GT. Evaluación inicial de la pareja infértil en Endocrinología, Reproduccion de la infertilidad, I edición , Cali. Artes gráficas UNIVALLE 2000 Pag 403. 28.
16. 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.

17. Vance ML, Thorner MO. Prolactin: hyperprolactinemic syndromes and management. En: Degroot LY, ed. Endocrinology. Philadelphia: W.B. Saunders, 1989:408-18.
18. Basil HY: Etiology and treatment of hyperprolactinemia. Semin Reprod Endocrinol 1992;10:228-30.
19. 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