



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”



VARIABILIDAD DE LA CONCENTRACIÓN SERICA DE IL-2 EN
HIPOPROLACTINEMIA, NORMOPROLACTINEMIA E HIPERPROLACTINEMIA, EN
PACIENTES OPERADOS DE RESECCIÓN DE ADENOMA HIPOFISARIO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DRA. DANIELA SÁNCHEZ ESCALONA

ASESOR DE TESIS

DRA. MARÍA DEL PILAR CRUZ DOMÍNGUEZ
DRA. LAURA ARCELIA MONTIEL CERVANTES
DR. CARLOS RAÚL RANGEL MORALES
DRA. ROSA ANGÉLICA CARRANZA MULEIRO

Ciudad de México, 2020



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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL**

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA

Jefa de Departamento de Medicina Interna
U.M.A.E. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”
Instituto Mexicano del Seguro Social

DRA. MARÍA DEL PILAR CRUZ DOMÍNGUEZ

Asesor de Tesis
Jefa de la División de Investigación en Salud
U.M.A.E. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”
Instituto Mexicano del Seguro Social

DRA. DANIELA SÁNCHEZ ESCALONA

Médico Residente de 4° año de Medicina Interna
U.M.A.E. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”
Instituto Mexicano del Seguro Social

No. de Registro

R-2018-3501-153

INDICE

I.	RESUMEN	4
II.	ABSTRACT.....	5
III.	INTRODUCCIÓN	6
IV.	MATERIAL Y METODOS	9
V.	ANALISIS ESTADISTICO	17
VI.	RESULTADOS	18
VII.	DISCUSIÓN	30
VIII.	CONCLUSIONES	34
IX.	BIBLIOGRAFIA	35
X.	ANEXOS	37

RESUMEN

Variabilidad de la concentración sérica de IL-2 en hipoprolactinemia, normoprolactinemia e hiperprolactinemia, en pacientes operados de resección de adenoma hipofisario

ANTECEDENTES: La prolactina es un estimulador de células T cooperadoras Th1 (IL-2), sin embargo, se desconoce si la variación de prolactina equivale a modificación directa de IL-2 en pacientes operados de adenoma hipofisario.

OBJETIVO: Determinar la variabilidad de concentración sérica de IL-2 en pacientes con hipoprolactinemia, normoprolactinemia e hiperprolactinemia posterior a la resección de adenoma hipofisario.

MATERIAL Y METODOS: Realizamos un estudio Transversal Analítico en el Hospital Especialidades CMN Raza, incluimos pacientes operados de adenoma hipofisario de 2017 a 2019. Medimos prolactina e IL-2 mediante ELISA. Realizamos estadística descriptiva, T de Student, Chi-cuadrada y Correlación de Pearson.

RESULTADOS: Incluimos 18 pacientes con Hipoprolactinemia (IL-2: 36.17 ± 12.66), 10 normoprolactinemia (IL-2: $33.95 \pm DE 13.63$), 5 hiperprolactinemia (IL-2: $23.68 \pm DE 17.5$) y 7 controles (IL-2 $35.9 \pm DE 12.5$) No se encontró significancia estadística entre niveles de PRL e IL-2. Encontramos una correlación negativa moderada entre PRL e IL-2, $r = -0.413$ y $p = 0.016$. La prevalencia de Hipopituitarismo fue de 73% y Panhipopituitarismo 21%.

CONCLUSIÓN: Encontramos un aumento de IL-2 en los pacientes con Hipoprolactinemia lo que puede sugerir un estado pro inflamatorio con perfil inmunológico de tipo Th1. Posterior a la cirugía, la prevalencia de Hipotiroidismo secundario fue 69%, Hipogonadismo secundario 60%, Insuficiencia suprarrenal secundaria 45%, e Hipoprolactinemia 27%.

PALABRAS CLAVE: Prolactina, Hipoprolactinemia, Normoprolactinemia, Hiperprolactinemia, Interleucina 2 (IL-2)

ABSTRACT

Variability of seric concentration of IL-2 in hypoprolactinemia, normoprolactinemia and hyperprolactinemia, in patients with resection surgery of pituitary adenoma.

BACKGROUND: Prolactin is a stimulator of cooperative T cells Th1 (IL-2). However, it is unknown if the variation of prolactin equates to the direct modification of IL-2 in patients with resection surgery of pituitary adenoma.

OBJECTIVE: To determine the variability of seric concentration of IL-2 in patients with hypoprolactinemia, normoprolactinemia and hyperprolactinemia, subsequent to resection surgery of pituitary adenoma.

MATERIALS AND METHODS: a cross sectional study was carried out at Hospital Especialidades CMN Raza in patients with resection surgery of pituitary adenoma from 2017 to 2019. Prolactin and IL-2 were measured through ELISA. Descriptive statistic was conducted, T-distribution, Chi-squared and Pearson Correlation.

RESULTS: 18 patients were included with hypoprolactinemia (IL-2: $36.17 \pm SD 12.66$), 10 normoprolactinemia (IL-2: $33.95 \pm SD 13.63$), 5 hyperprolactinemia (IL-2: $23.68 \pm SD 17.5$) y 7 control (IL-2 $35.9 \pm SD 12.5$). A moderate negative correlation was found between prolactin and IL-2 with a $r = -0.413$ and $p = 0.016$. There was no significant difference among the different groups. The prevalence of Hypopituitarism was 73% and Panhypopituitarism 21%.

CONCLUSION: There was an increase of IL-2 in patients with Hypoprolactinemia which suggests a proinflammatory state with immune profile Th1. Secondary Hypothyroidism in 69% was found, secondary Hypogonadism in 60%, secondary adrenal insufficiency in 45%, and Hypoprolactinemia in 27%.

KEY WORDS: Prolactin, Hypoprolactinemia, Normoprolactinemia, Hyperprolactinemia, Interleukin 2 (IL-2)

INTRODUCCIÓN

Ante el estímulo central las células basófilas de la adenohipofisis sintetizan prolactina (PRL), una hormona que actúa sobre sus receptores específicos localizados en: hipotálamo, hipófisis, sustancia nigra, plexos coroideos, glándula mamaria, útero, ovario, testículo, vesícula seminal, glándulas sudoríparas y lagrimales, tejido adiposo, musculo, riñón hígado, bazo, ganglios linfáticos, timo, medula ósea y células inmunes. ⁽¹⁾

La PRL es una molécula que posee una vida media muy corta (5-30 minutos) y sus concentraciones plasmáticas varían entre 5-20ng/ml. Las variaciones fisiológicas son determinadas por el sexo (valores mayores en mujeres) y la etapa vital del individuo. La producción posee un ritmo circadiano con un pico durante la mañana, su ritmo de secreción es pulsátil con picos cada 95 minutos y una mayor concentración durante la noche. ⁽²⁾

Se comporta como hormona, factor de crecimiento, factor de crecimiento, neurotransmisor y como inmunomodulador. La PRL periférica llega al SNC a través de los plexos coroideos porque no atraviesa la barrera hematoencefálica. La dopamina ejerce un efecto inhibitorio para la producción de prolactina mediante un mecanismo de acción negativa. ⁽¹⁾

Tiene un efecto estimulador sobre las células T cooperadoras (subtipo Th1), pues estimula la respuesta inmune celular y la actividad de los macrófagos elementos presentes en las enfermedades autoinmunes ⁽¹⁾⁽⁹⁾. También puede influir en la maduración de linfocitos y estimulación de la producción de citocinas, con la consiguiente formación de inmunoglobulinas y autoanticuerpos. ⁽³⁾

Juega un papel importante en los procesos de inmunomodulación y autoinmunidad, puede promover el crecimiento neuronal y sinaptogenesis ⁽³⁾. Las variaciones en las concentraciones normales de la hormona, sean por déficit o por aumento comprometen la respuesta inmunológica. ⁽⁴⁾

Puede ser sintetizada por los linfocitos (PRL-like) junto a otras sustancias como el péptido vasoactivo intestinal (VIP) y la somatostatina (sustancias inhibitoras). Esta síntesis es una función paracrina o autocrina que estimula la proliferación linfocitaria y corresponde

a una acción inmunomoduladora que no produce modificaciones biológicas o clínicas a otro nivel del organismo. ⁽¹⁾

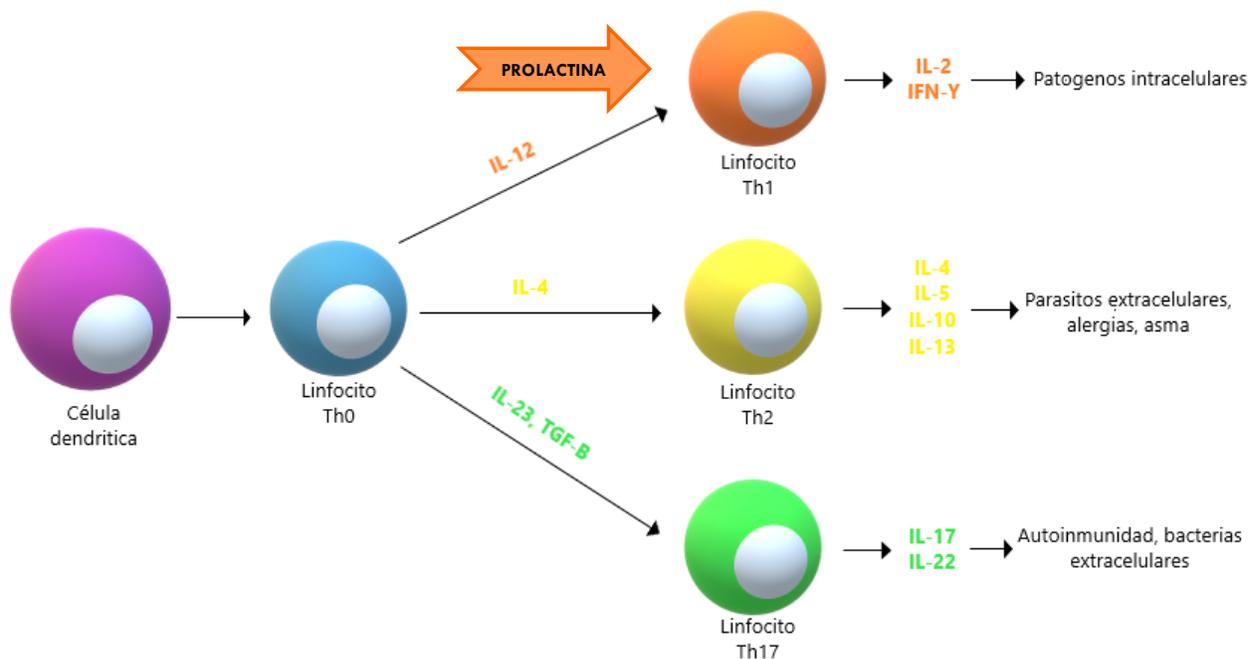
Modula la acción y síntesis de citocinas, actúa en forma sinérgica con la IL-1, IL-6, IL-4 y el IFN gamma, facilita la producción de anticuerpos IGE, estimula la linfoproliferación a nivel periférico, favorece la mitosis de astrocitos a nivel central y aumenta el factor regulador de interferones ⁽²⁾. Numerosas clases de linfocitos poseen receptores específicos para PRL en la membrana celular, y la ocupación de estos receptores estimula la síntesis y secreción de citoquinas linfocitarias. ⁽²⁾

Además de controlar el desarrollo de la glándula mamaria, regular las secreciones de las glándulas reproductoras y la actividad osmótica, la PRL participa de una asombrosa variedad de procesos fisiológicos. Las células NK responden a la estimulación por PRL de un modo dosis-dependiente: Las concentraciones de PRL correspondientes al valor normal plasmático (15-20 ng/ml) inducen el desarrollo de citotoxicidad NK contra blancos celulares previamente resistentes al cabo de seis días de incubación. Estas células citotóxicas que desarrollan en medios ricos en PRL han sido denominadas células killer activadas por PRL o células PAK para diferenciarlas de las células killer activadas por linfoquinas (células LAK), y su nivel de citotoxicidad resulta similar a la citotoxicidad de células LAK generadas en medios conteniendo concentraciones óptimas de IL-2 (100 U o 6 ng/ml). ⁽⁵⁾

El análisis de los datos actualmente disponibles permite delinear con mayor precisión el rol cumplido por la PRL durante la respuesta inmune: Las células T helper (Th) se dividen en dos subpoblaciones funcionales (Th1 y Th2) de acuerdo con sus respectivos patrones de producción de citoquinas: Los clones Th1 sintetizan IL-2, IFN-g y TNF-b, potenciando las respuestas inmunes mediadas por células, proliferación de células T y activación de macrófagos. Los clones Th2, por el contrario, sintetizan más IL-4, IL-5 e IL-10, y potencian las respuestas humorales a la vez que pueden suprimir la inmunidad mediada por células. ⁽⁵⁾

Las acciones de la PRL resultan compatibles con un fenotipo Th1: Al igual que el IFN- γ y la IL-2, la PRL regula la transcripción del gen IRF-140, el cual juega un rol crucial en la inducción de la citotoxicidad antiviral NK-dependiente in vivo ⁽¹⁰⁾. La capacidad de PRL

para inducir la síntesis de IFN- γ e IL-2 sugiere que la PRL podría también participar en la diferenciación de un fenotipo Th0 hacia un perfil Th1. ⁽⁵⁾



La interleucina 2 (IL-2) es una glicoproteína monomérica que se produce principalmente por células T CD4 + activadas, células T CD8 + y células dendríticas. Se caracteriza como una citocina proinflamatoria secretada por las células Th1. La IL-2 juega un papel central en la activación de las células T reguladoras para producir las citoquinas factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interferón gamma (IFN- γ). La IL-2 también puede potenciar la actividad citolítica de las células asesinas naturales ⁽⁶⁾. Después de la estimulación inmune, las concentraciones locales de IL-2 aumentan varias veces, especialmente en órganos linfoides secundarios, causando la proliferación de células NK así como la memoria y las células T efectoras activadas recientemente ⁽⁷⁾⁽⁸⁾.

MATERIAL Y METODOS

El objetivo principal del estudio fue determinar la variabilidad de la concentración sérica de IL-2 en pacientes con hipoprolactinemia, normoprolactinemia e hiperprolactinemia posterior a la resección de adenoma hipofisario.

Se consideraron como objetivos secundarios: determinar la prevalencia de hipoprolactinemia e hiperprolactinemia posterior a la resección de adenomas hipofisario, evaluar la relación entre hipoprolactinemia e hipopituitarismo, establecer si existe mayor incidencia de infecciones por bacterianas intracelulares y virus en hipoprolactinemia.

Se realizó un estudio transversal, analítico y observacional, en pacientes operados de adenoma de hipófisis en el periodo de noviembre del 2017 a enero del 2019 en el Hospital de Especialidades de CMN La Raza en el Servicio de Neurocirugía.

Los criterios de inclusión fueron: género indistinto, mayores de 18 años, operados de resección de adenoma hipofisario, derechohabiente del IMSS y que hayan firmado el consentimiento informado (Anexo 1). Los criterios de no inclusión fueron el diagnóstico de Enfermedades autoinmunes, neoplasias, embarazo y lactancia; ya que estas situaciones se han asociado a un aumento en los niveles de prolactina. Los criterios de exclusión fueron negación a participar en el estudio y defunción. Los pacientes con criterios de no inclusión y exclusión no fueron incluidos en el análisis estadístico de los datos. Se realizó la compra de un KIT para la medición IL-2 por ELISA en el laboratorio PROBIOTEK, catalogo No 143906, Lot No L18100450.

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó el método de muestreo discrecional, en el cual el investigador elige a los elementos que se incluirán en la muestra que son representativos de la población de interés, no se encontraron estudios previos relacionados con el presente trabajo.

Se revisaron los expedientes de pacientes operados de resección de adenoma de hipófisis en el servicio de Neurocirugía de Especialidades del CMN La Raza en el periodo de noviembre 2017 a enero del 2019, seleccionamos 18 con hipoprolactinemia, 10 con normoprolactinemia y 5 con hiperprolactinemia 2 meses posterior a la resección de adenoma hipofisario.

Se revisó el perfil hormonal incluyendo Prolactina, Hormona estimulante de la tiroides (TSH), Corticotropina (ACTH), Cortisol, Hormona Luteinizante (LH), Hormona folículo estimulante (FSH), Hormona de crecimiento (GH), Factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) y Testosterona 2 meses posteriores al procedimiento y se seleccionaron tres grupos:

- Hipoprolactinemia (hombres <2.5ng/mL y mujeres <2 ng/mL),
- Normoprolactinemia (hombres 2.5-17ng/mL y mujeres 2 - 25ng/mL).
- Hiperprolactinemia (hombres >17ng/mL y mujeres >25ng/mL).

A cada candidato se le contacto vía telefónica y se citó en el Laboratorio Central del Hospital de Especialidades de CMN La Raza para la toma de muestras, se les informo sobre los objetivos del estudio y se les solicito su consentimiento por escrito para ser incluidos; se contó con la aprobación del comité de ética de la institución, de acuerdo a los principios de la declaración de Helsinki de 1975 actualizada en el 2013 y al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud última reforma publicada DOF 02-04-2014.

Se realizó la recolección de sangre venosa con ayuno de 8 horas en 2 tubos colectores de 6ml: una muestra se envió al Laboratorio de Medicina Nuclear para procesar Prolactina; la otra muestra se centrifugó a 1,000 rpm por 15 minutos, el suero se repartió en alícuotas colocadas en tubos de plástico (Eppendorf de 0.5 ml) para su almacenamiento a -70 °C hasta su análisis.

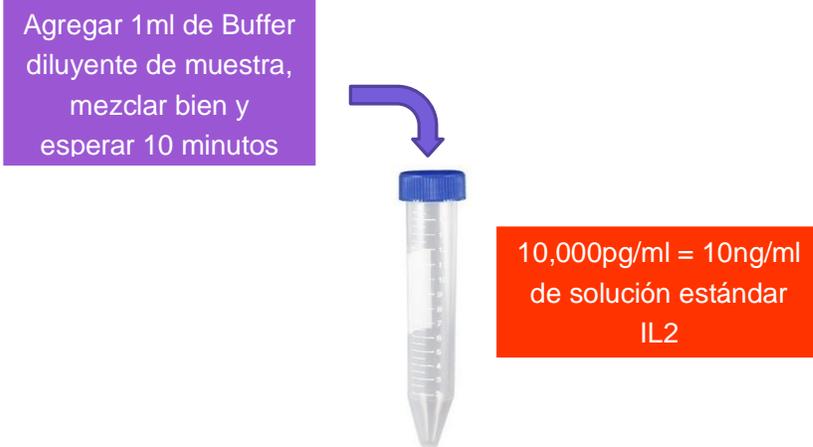
Se realizó un cuestionario para investigar comorbilidades, tratamiento médico actual, tipo de cirugía, síntomas generales, incidencia de infecciones bacterianas y virales posterior a la cirugía de resección de adenoma de hipófisis. De manera intencionada se preguntó si estaban en tratamiento con agonistas de dopamina, antipsicóticos, antidepresivos, estrógenos, fármacos de uso gastrointestinal (ranitidina, cimetidina, metoclopramida), antihipertensivos (metildopa, verapamilo) que pueden alterar las concentraciones de prolactina.

La determinación de IL-2 sérica se realizó mediante técnica ELISA con un Kit Comercial (IL-2 BioAssay ELISA Kit, Human), en el Laboratorio de Hematología especial del Hospital de Especialidades CMN La Raza, todas las muestras fueron procesadas por duplicado, con rango de detección: 15.6 pg/ml – 1,000 pg/ml.

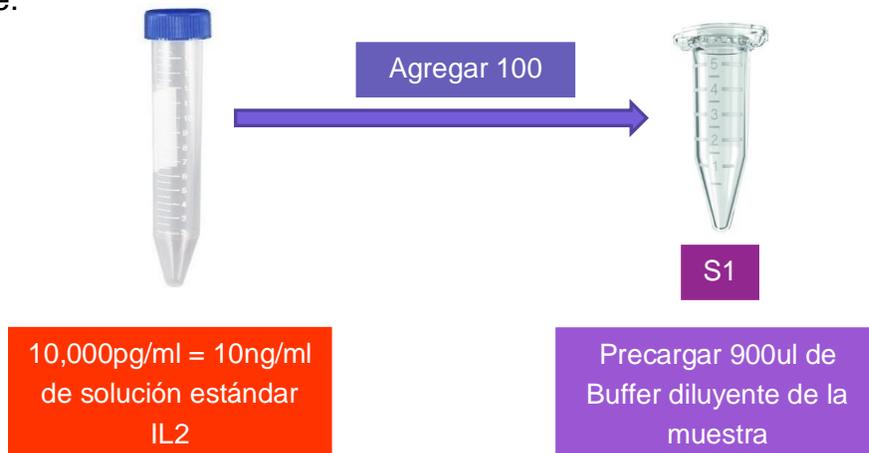
DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

A. Reconstitución del estándar IL2.

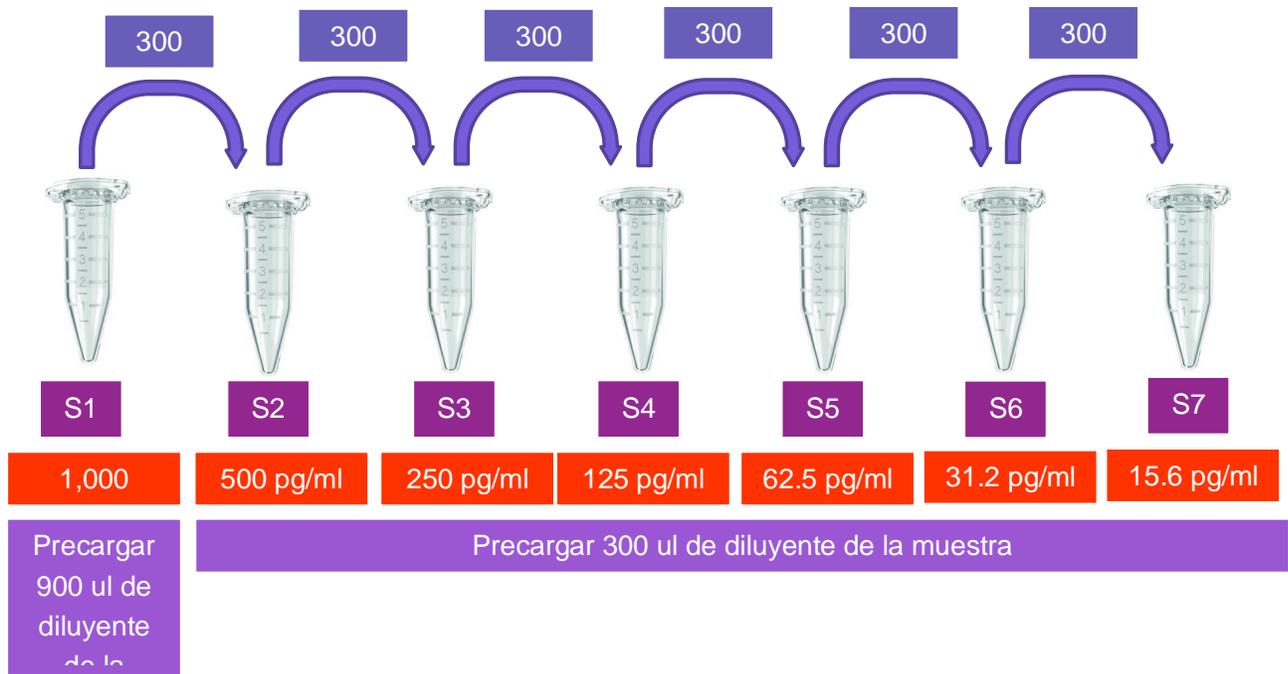
a) 10,000 pg / ml de solución estándar de IL2 humana: agregar 1 ml de Buffer diluyente de muestra en un tubo, mantener a temperatura ambiente durante 10 minutos y mezclar bien.



b) 1,000pg / ml de solución estándar de IL2 humana: agregar 100 ul de la solución estándar anterior de IL2 de 10 mg / ml, a 900 ul de Buffer diluyente de muestra y mezclar completamente.



c) 500 pg / ml = 15,6 pg / ml de soluciones estándar de IL2 humano: Etiquetar 6 tubos Eppendorf con 500 pg / ml, 250 pg / ml, 125 pg / ml, 62.5 pg / ml, 31.2 pg / ml, 15.6 pg / ml respectivamente. Alícuotar 300 ul del Buffer diluyente de la muestra en cada tubo. Añadir 300 ul de la solución estándar de IL2 de 1000 pg / ml anterior en el primer tubo y mezclar. Transferir 300ul del primer tubo al segundo tubo y mezclar. Transferir 300ul del segundo tubo al tercer tubo y mezclar, así sucesivamente.



B. Preparación de la solución de trabajo del anticuerpo anti-IL2 humano (biotina):

Preparar la solución no más de 2 horas antes del experimento.

- a) El volumen total debe ser: 100 ul por pozo x (el número de pozos). (Permitiendo 100-200 ul más que el volumen total)
- b) El anticuerpo anti-IL2 humano biotinilado debe diluirse en 1:100 con el Buffer diluyente de anticuerpo y mezclarse bien

100ul de Buffer diluyente de anticuerpo por pozo, en total = 10,000 ul = 10 ml

El anticuerpo anti-IL2 humano biotinilado debe diluirse en 1:100 con el Buffer diluyente de anticuerpo

1ul de Anti-Human IL2 (Biotin) - 1x130ul	- 99ul de Antibody Diluent Buffer - 1x12ml
100ul de Anti-Human IL2 (Biotin)	9,900ul (9.9ml) de Antibody Diluent Buffer - 1x12ml



C. Preparación de la solución de trabajo del complejo Avidina-Biotina-Peroxidasa (ABC).

Preparar la solución no más de 1 hora antes del experimento.

- El volumen total debe ser 100 ul por pozo x (el número de pozos). (Permitiendo 100-200 ul más que el volumen total)
- Avidin-Biotin-Peroxidasa Complex (ABC) debe diluirse en 1: 100 con el Buffer diluyente ABC y mezclar bien

100ul de Buffer diluyente de ABC por pozo, en total = 10,000 ul = 10 ml

Avidin-Biotin-Peroxidasa Complex (ABC) debe diluirse en 1:100 con el Buffer diluyente de ABC

1ul Avidin-Biotin-Peroxidasa Complex (ABC) - 1x130ul	99ul de ABC Diluent Buffer - 1x12ml
100ul de Avidin-Biotin-Peroxidasa Complex (ABC)	9,900ul (9.9ml) de ABC Diluent Buffer - 1x12ml



Procedimiento del ensayo

La solución de trabajo ABC (Avidin-Biotin-Peroxidasa Complex (ABC) y el agente de revelado de color TMB (TMB Color Developing Agent 1x10ml) mantener caliente a 37 ° C durante 30 minutos antes de su uso. Preparar una curva de detección de IL2 estándar para cada experimento.

1. Alícuotar 100 µl por pocillo de 1000 µg / ml, 500 pg / ml, 250 pg / ml, 125 pg / ml, 62.5 pg / ml, 31.2 pg / ml, 15.6 pg / ml de **soluciones estándar de IL2 humana** en la placa de 96 pocillos prerrevestidos.

Añadir 100ul de **Buffer diluyente de la muestra** en el pocillo de control (pocillo cero).

Agregar 100ul de cada **muestra del paciente (suero)** adecuadamente diluida a cada pocillo vacío.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1	1	9	9	17	17	25	25	33	33	S1	S1
B	2	2	10	10	18	18	26	26	34	34	S2	S2
C	3	3	11	11	19	19	27	27	35	35	S3	S3
D	4	4	12	12	20	20	28	28	36	36	S4	S4
E	5	5	13	13	21	21	29	29	37	37	S5	S5
F	6	6	14	14	22	22	30	30	38	38	S6	S6
G	7	7	15	15	23	23	31	31	39	39	S7	S7
H	8	8	16	16	24	24	32	32	40	40	C1	C2

2. Sellar la placa con la cubierta e incube a 37 ° C durante 90 min.

3. Retirar la cubierta, desechar el contenido de la placa y secar la placa en toallas de papel u otro material absorbente. No dejar que los pozos se sequen completamente en ningún momento.

4. Añadir 100 ul de **solución de trabajo de anticuerpo anti-IL2 humano biotinilado (Anti-Human IL2 (Biotin))** en cada pocillo e incube la placa a 37 ° C durante 60 min.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1	1	9	9	17	17	25	25	33	33	S1	S1
B	2	2	10	10	18	18	26	26	34	34	S2	S2
C	3	3	11	11	19	19	27	27	35	35	S3	S3
D	4	4	12	12	20	20	28	28	36	36	S4	S4
E	5	5	13	13	21	21	29	29	37	37	S5	S5
F	6	6	14	14	22	22	30	30	38	38	S6	S6
G	7	7	15	15	23	23	31	31	39	39	S7	S7
H	8	8	16	16	24	24	32	32	40	40	C1	C2

5. Lavar la placa 3 veces con al menos 300ul de PBS 0.01M, dejar que el Buffer de lavado permanezca en los pocillos durante 1-2 minuto en cada ocasión.

6. Agregar 100 ul de la **solución de trabajo del complejo Avidina-Biotina-Peroxidasa (ABC)**, en cada pocillo e incubar la placa a 37 ° C durante 30 min.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1	1	9	9	17	17	25	25	33	33	S1	S1
B	2	2	10	10	18	18	26	26	34	34	S2	S2
C	3	3	11	11	19	19	27	27	35	35	S3	S3
D	4	4	12	12	20	20	28	28	36	36	S4	S4
E	5	5	13	13	21	21	29	29	37	37	S5	S5
F	6	6	14	14	22	22	30	30	38	38	S6	S6
G	7	7	15	15	23	23	31	31	39	39	S7	S7
H	8	8	16	16	24	24	32	32	40	40	C1	C2

7. Lavar la placa 5 veces con al menos 300ul de PBS 0.01M, dejar que el Buffer de lavado permanezca en los pocillos durante 1-2 minuto en cada ocasión.

8. Agregar 90 ul de agente revelador de color TMB preparado (**TMB Color Developing Agent 1x10ml**) en cada pocillo e incubar la placa a 37 ° C en la oscuridad durante 25-30 minutos.

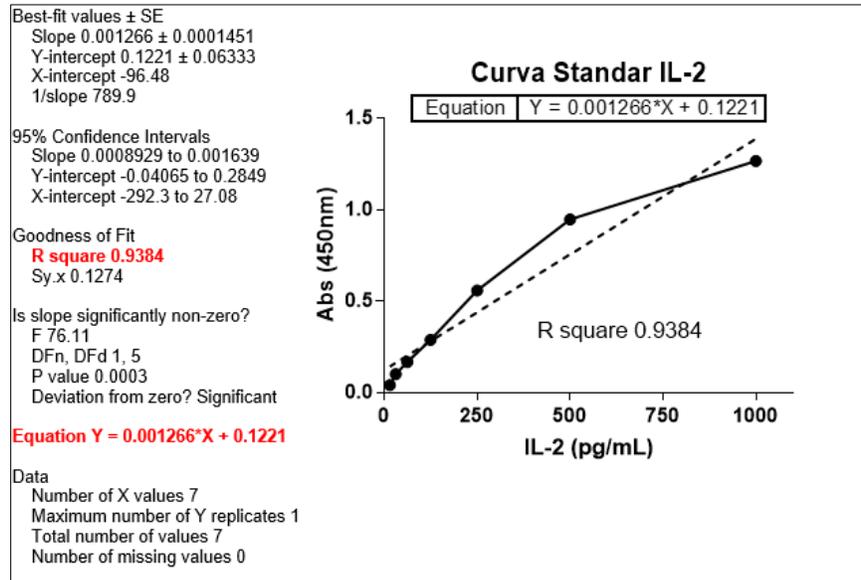
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1	1	9	9	17	17	25	25	33	33	S1	S1
B	2	2	10	10	18	18	26	26	34	34	S2	S2
C	3	3	11	11	19	19	27	27	35	35	S3	S3
D	4	4	12	12	20	20	28	28	36	36	S4	S4
E	5	5	13	13	21	21	29	29	37	37	S5	S5
F	6	6	14	14	22	22	30	30	38	38	S6	S6
G	7	7	15	15	23	23	31	31	39	39	S7	S7
H	8	8	16	16	24	24	32	32	40	40	C1	C2

9. Agregar 100 ul de la solución de Stop TMB (**TMB Stop Solution, 2N H₂SO₄, 1x10ml**) en cada pocillo e incubar la placa a 37 ° C durante 30 min.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1	1	9	9	17	17	25	25	33	33	S1	S1
B	2	2	10	10	18	18	26	26	34	34	S2	S2
C	3	3	11	11	19	19	27	27	35	35	S3	S3
D	4	4	12	12	20	20	28	28	36	36	S4	S4
E	5	5	13	13	21	21	29	29	37	37	S5	S5
F	6	6	14	14	22	22	30	30	38	38	S6	S6
G	7	7	15	15	23	23	31	31	39	39	S7	S7
H	8	8	16	16	24	24	32	32	40	40	C1	C2

10. Leer el O.D. absorbancia a 450 nm en un lector de microplacas dentro de los 30 minutos posteriores a la adición de la solución de parada.

Para el cálculo, (la OD 450 relativa) = (la OD 450 de cada pozo) - (la OD 450 del pozo cero). La curva estándar se puede trazar como el OD 450 relativo de cada solución estándar (Y) frente a la concentración respectiva de la solución estándar (X).



ANALISIS ESTADISTICO

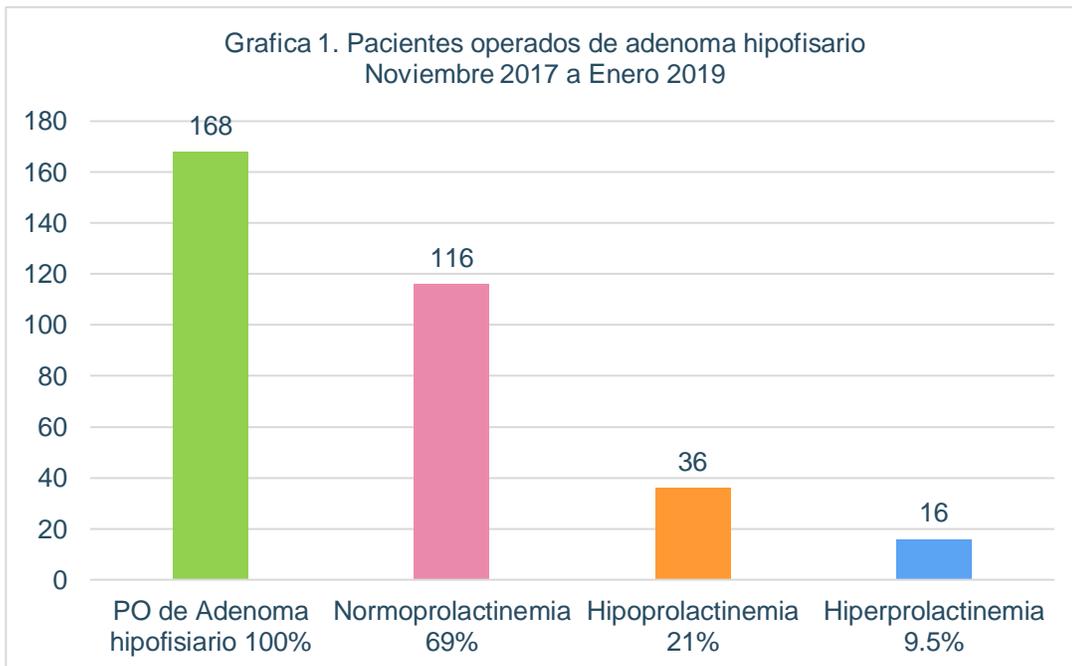
Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS se realizó un análisis descriptivo para obtener medias y Desviaciones estándar para los valores de las hormonas hipofisarias e IL-2; para comparar las variables cuantitativas con distribución normal se realizó un Análisis de Varianza (ANOVA) y Kruskal Wallis para las que no tengan distribución normal un resultado <0.05 se consideró significativo.

Para mostrar la relación de dos variables con distribución normal se utilizó la Correlación de Pearson, si el valor de $r = 1$, indica una dependencia total entre las dos variables denominada relación directa; si $0 < r < 1$, existe una correlación positiva; si $r = 0$, no existe relación lineal; si $-1 < r < 0$, existe una correlación negativa; si $r = -1$, existe una correlación negativa perfecta, el índice indica una dependencia total entre las dos variables llamada relación inversa.

RESULTADOS

Se revisó la base de datos de los pacientes operados de Adenoma de hipófisis en el servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades CMN La Raza, en el periodo comprendido de noviembre del 2017 a enero del 2019 que corresponde a un total de 15 meses; en este periodo se realizaron 168 cirugías de adenoma de hipófisis las principales indicaciones fueron macroadenoma de hipófisis con compromiso del quiasma óptico y macroadenoma productor de hormona de crecimiento.

Posterior a la cirugía el primer control de perfil hormonal se realizó a los 2 meses y el segundo a los 6 meses, los estudios fueron solicitados y revisados por los servicios de Endocrinología y Neurocirugía, se seleccionaron a los pacientes con hiperprolactinemia e hipoprolactinemia en el primer control encontrando los siguientes resultados: 2 meses posterior a la cirugía 69% tenían valores de prolactina dentro de los parámetros de referencia, 21% hipoprolactinemia y solo el 9.5% hiperprolactinemia. Grafica 1.



De acuerdo a la disponibilidad de los datos en el expediente clínico para ser localizados y a su cooperación para participar en el protocolo, seleccionamos 18 pacientes con hipoprolactinemia, 10 con normoprolactinemia y 5 con hiperprolactinemia.

Se incluyeron 33 pacientes de los cuales 19 (57%) fueron hombres y 14 (43%) mujeres. La edad media fue de 47 ± 20 años, rango (28-70 años). La medición de Prolactina e IL-2 se realizó entre 4 y 6 meses posterior a la cirugía, de los 18 pacientes con Hipoprolactinemia (100%), 8 (44%) se normalizaron los valores de Prolactina, 9 (50%) continuaron con Hipoprolactinemia y 1 (6%) con Hiperprolactinemia. Lo cual se representa en la tabla 1, con análisis de Chi-cuadrado de Pearson. En el grupo de Hiperprolactinemia, llama la atención que a pesar de la cirugía 4 continuaron con valores elevados de prolactina de 23.1 - 71.8 ng/ml y solo 1 tuvo resolución.

Tabla 1. Seguimiento de los niveles de prolactina en el pos quirúrgico

		Diagnostico a los 6 meses		
		Normoprolactinemia	Hipoprolactinemia	Hiperprolactinemia
Diagnostico a los 2 meses	Normoprolactinemia	10	0	0
	Hipoprolactinemia	8	9	1
	Hiperprolactinemia	1	0	4

Las características de los pacientes seleccionados se describen en la Tabla 2. El tipo de cirugía que se realizó con mayor frecuencia es la Transesfenoidal 70% contra Craneotomía 30%, por la menor incidencia de complicaciones.

Tabla 2. Características de los pacientes

		Normoprolactinemia	Hipoprolactinemia	Hiperprolactinemia
Total		19	9	5
Genero	Mujer	10 (52.6%)	1 (11.1%)	3 (60%)
	Hombre	9 (47.4%)	8 (88.9%)	2 (40%)
Tipo de cirugía	Transesfenoidal	15 (78.9%)	5 (55.6%)	3 (60%)
	Craneotomía	4 (21.1%)	4 (44.4%)	2 (40%)
Levotiroxina		13 (68.4%)	7 (77.7%)	3 (60%)
Prednisona		7 (36.8%)	5 (55.6%)	3 (60%)
Cabergolina		2 (10.5%)	1 (11.1%)	2 (40%)
Desmopresina		2 (10.5%)	1 (11.1%)	1 (20%)
Diabetes tipo 2		4 (21.1%)	3 (33.3%)	0 (0%)
Hipertensión arterial		4 (21.1%)	3 (33.3%)	0 (0%)
Otros fármacos		10 (52.6%)	4 (44.4%)	2 (40%)

Los pacientes con Hipoprolactinemia recibían tratamiento con Levotiroxina en un 77% y Prednisona 55%. Solamente 5 se encontraban en manejo con Cabergolina, de los cuales 2 se mantenían con niveles normales de prolactina, 1 con Hipoprolactinemia y 2 con Hiperprolactinemia.

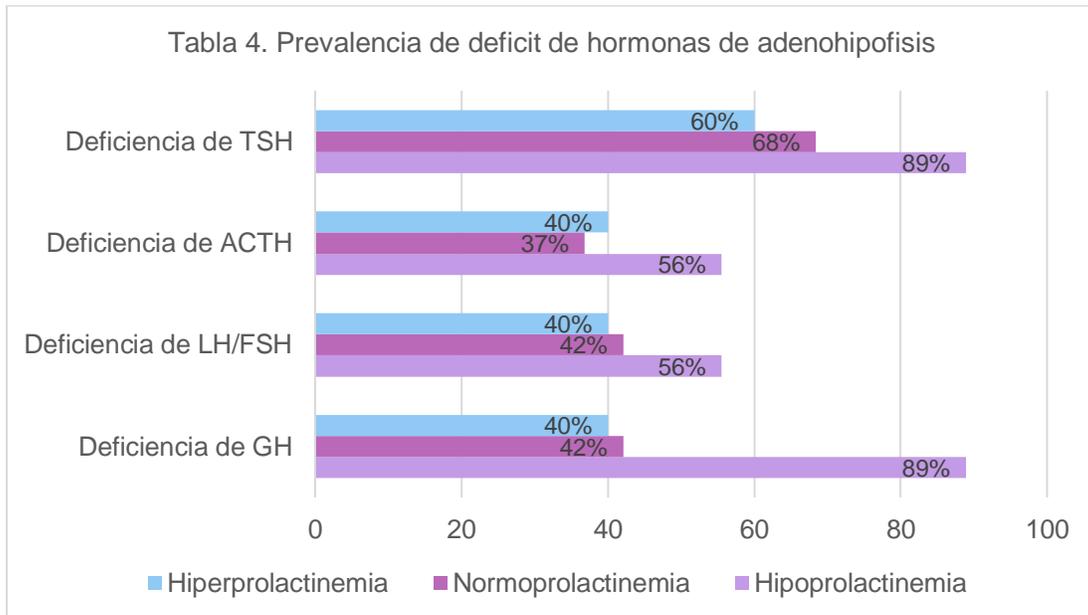
La hipofunción de la hipófisis anterior ocurre cuando aproximadamente el 75% del parénquima está perdido o ausente. Cuando la lesión afecta dos o más hormonas se denomina hipopituitarismo y cuando se hallan involucradas todas, panhipopituitarismo ¹². La deficiencia de Corticotropina (ACTH) (insuficiencia suprarrenal secundaria) es casi exclusivamente de la deficiencia de cortisol, se definió con un valor bajo de cortisol sérico de ≤ 3 mcg / dL o un valor indeterminado cortisol > 3 mcg / dL pero <18 mcg / dL y tratamiento actual con Prednisona 5-7.5mg al día. La detección del Hipotiroidismo secundario en enfermedad hipofisaria o hipotalámica se realizó con un valor de TSH < 0.4 uIU/ml y T4L <0.8 ng/d. El Hipogonadismo secundario en enfermedad hipotalámica o hipofisaria varía según el sexo, en Hombres la deficiencia de la hormona LH se puede detectar mejor midiendo la concentración de Testosterona < 20 ng/dl en el suero. La deficiencia de FSH en mujeres pre menopáusicas se manifiesta con oligomenorrea o amenorrea, en pos menopáusicas con FSH <20 mUI/mL. En el caso de GH una concentración sérica de IGF-1 más baja que el límite normal de edad específico para la edad con enfermedad pituitaria orgánica confirma el diagnóstico de deficiencia de la hormona del crecimiento. La hipoprolactinemia se consideró en hombres <2.5 ng/mL y mujeres <1.9 ng/ml ¹³.

De los 33 pacientes, 24 tenían Hipopituitarismo que corresponde al 73%, de los cuales 7 tenían Panhipopituitarismo; sin embargo, ya que no todos tenían cuantificación de Testosterona este dato puede ser mayor a lo reportado. Tabla 3.

Tabla 3. Hipopituitarismo y Panhipopituitarismo

	N	%
Normoprolactinemia	19	(57%)
Hipoprolactinemia	9	(27%)
Hiperprolactinemia	5	(16%)
Hipopituitarismo	24	(73%)
Panhipopituitarismo	7	(21%)
Total de pacientes	33	(100%)

En la Tabla 4, se muestra la prevalencia de déficit de hormonas de adenohipófisis (TSH, ACTH, LH/FSH, GH) en los pacientes con Normoprolactinemia, Hipoprolactinemia e Hiperprolactinemia. El 89% de los pacientes con Hipoprolactinemia tenían deficiencia de TSH y GH en comparación con el 68 y 42% de Normoprolactinemia. De igual manera la prevalencia de Deficiencia de AST y gonadotropinas fue mayor en Hipoprolactinemia.



El rango de IL-2 que se obtuvo fue de 15-50.7 pg/ml, lo que corresponde a lo reportado en la literatura ⁽¹¹⁾ ⁽¹²⁾. En la Tabla 5 se muestra la media y mediana de las hormonas, en la mayoría se obtuvo una distribución libre por una Asimetría y Curtosis <-0.5 y >0.5, la mediana de IL-2 fue de 38.7 pg/ml con una Desviación estándar (DE) 9.78. En la gráficas 2 y 3 se esquematizan los niveles de Prolactina e IL-2.

Tabla 5. Perfil hormonal 6 meses posteriores a la cirugía

	PRL	IL2	TSH	T4L	ACTH	Cortisol	FSH	LH	GH	IGF1
Total	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33
Media	12.27	35.95	0.90	1.11	21.7	9.0	4.4	2.56	0.54	102.0
Mediana	6.91	38.70	0.40	1.09	20.8	8.0	2.4	1.60	0.09	71.3
Moda	0.20 ^a	24.6 ^a	0.01	1.15	0.0 ^a	0.4 ^a	0.0 ^a	0.10 ^a	0.05	42.6
Desviación estándar	15.70	9.78	0.98	0.34	13.6	7.3	6.6	2.97	1.07	85.4

^a Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

En las siguientes Tablas 6,7 y 8 se muestra la estadística descriptiva en cada grupo. La media y mediana de ACTH, FSH, LH, GH e IGF-1 en el grupo de Hipoprolactinemia fue menor en comparación con el grupo de Normoprolactinemia e Hiperprolactinemia. Lo que sugiere que la deficiencia adquirida de Prolactina se relaciona con Hipopituitarismo severo.

Tabla 6. Perfil hormonal 6 meses posteriores a la cirugía en pacientes con Normoprolactinemia

	PRL	IL2	TSH	T4L	ACTH	Cortisol	FSH	LH	GH	IGF1
Total	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
Media	10	36.6	0.88	1.15	23.4	8.3	5.7	3.2	0.8	120.6
Mediana	8.5	40.3	0.32	1.15	22.6	7.8	2.7	1.6	0.1	71.5
Moda	2.6 ^a	15 ^a	0.01	1.15	5.3 ^a	0.8 ^a	0.0 ^a	1.3 ^a	0.1	16 ^a
Desviación estándar	5.4	9.8	1.08	0.38	12.1	4.8	8.4	3.6	1.3	106.2

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 7. Perfil hormonal 6 meses posteriores a la cirugía en pacientes con Hipoprolactinemia

	PRL	IL2	TSH	T4L	ACTH	Cortisol	FSH	LH	GH	IGF1
Total	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
Media	0.8	37.6	0.90	1.11	17.5	10.9	1.9	1.3	0.1	66.9
Mediana	0.5	37.7	0.32	1.06	12.5	8.9	1.7	1.2	0.0	53.2
Moda	0.2 ^a	37.7	2.01	0.73 ^a	0.0 ^a	0.5 ^a	0.4 ^a	0.1 ^a	0.0 ^a	35.8 ^a
Desviación estándar	0.7	10.1	0.96	0.34	16.6	11.6	1.3	1.0	0.1	32.2

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Tabla 8. Perfil hormonal 6 meses posteriores a la cirugía en pacientes con Hiperprolactinemia

	PRL	IL2	TSH	T4L	ACTH	Cortisol	FSH	LH	GH	IGF1
Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Media	41.5	30.4	0.96	0.97	23.2	8.1	4.4	2.6	0.6	94.7
Mediana	32.1	24.6	0.95	0.97	22.3	9.0	4.5	1.9	0.5	100.0
Moda	23.1 ^a	24.6	0.02 ^a	0.78 ^a	5.0 ^a	0.7 ^a	1.5 ^a	1.0 ^a	0.1 ^a	60.2 ^a
Desviación estándar	21.2	9.1	0.74	0.18	15.2	7.0	2.7	1.9	0.7	31.6

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

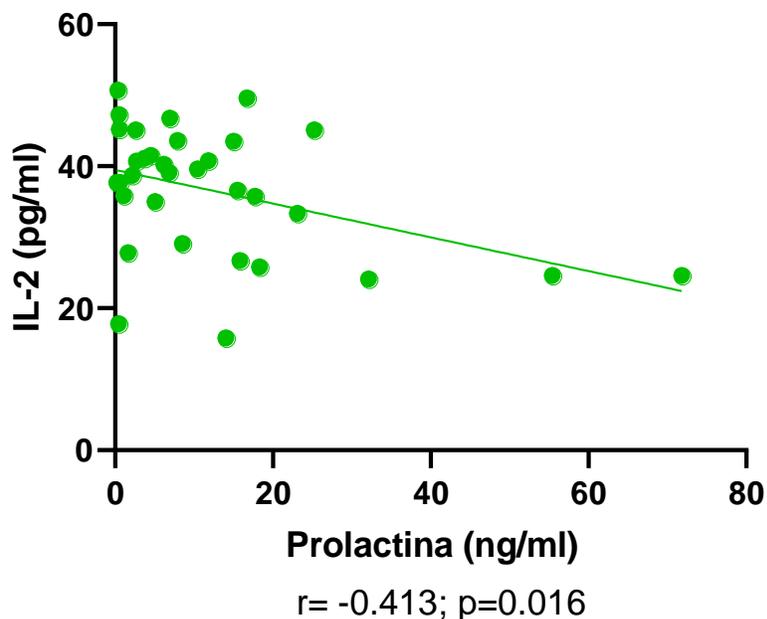
Realizamos T de Student para comparar los niveles de IL-2 con las hormonas medidas de acuerdo a las concentraciones (normal y deficiencia), sin embargo no encontramos diferencias significativas. Tabla 9

Tabla 9. Niveles de IL-2 de acuerdo a los valores de las Hormonas

Hormona	IL-2		<i>p</i>
	Normal Hormonas	Deficiencia Hormonas	
TSH	36.6 + 9.6	35.2 + 10.1	0.69
ACTH	36.2 + 10.1	34.9 + 8.9	0.75
Cortisol	34.9 + 11	37.5 + 7.6	0.45
FSH	35.2 + 10	37.2 + 8.5	0.59
LH	35.2 + 10	37.2 + 8.5	0.59
GH	36.2 + 9	35.7 + 10.4	0.87

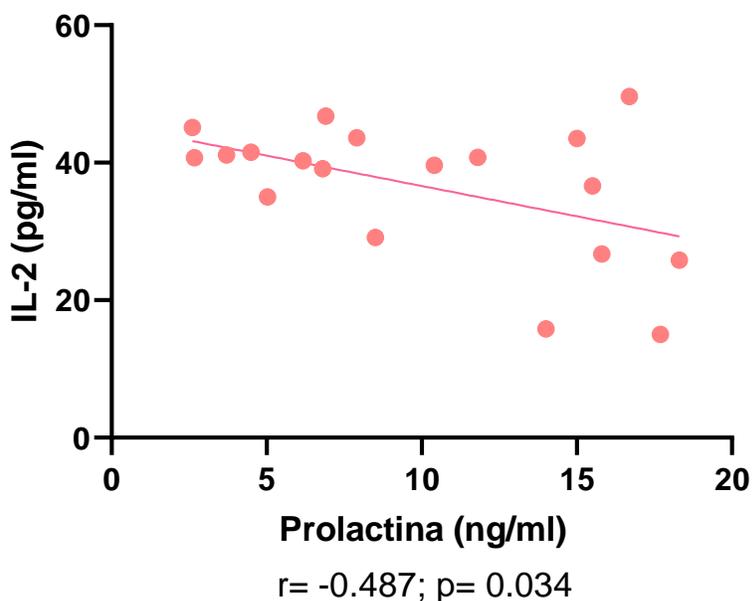
En la Grafica 4 se muestra el coeficiente de Correlación de Pearson para Prolactina e IL-2 en los 3 grupos: Normoprolactinemia, Hipoprolactinemia e Hiperprolactinemia, obtuvimos una $r = -0.413$ y $p = 0.016$, que indica una correlación negativa moderada.

Gráfica 4. Correlación de IL-2 y Prolactina

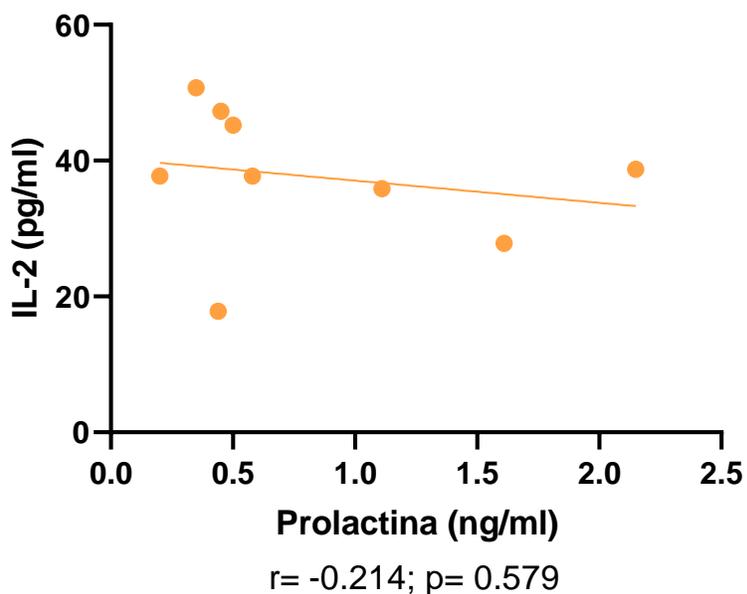


En las Gráficas 5, 6 y 7 se muestra el coeficiente de Correlación de Pearson para cada grupo; en el grupo de Normoprolactinemia encontramos una correlación negativa moderada con una $r = -0.487$ y $p = 0.034$; en el grupo de Hiperprolactinemia se obtuvo una $r = -0.635$ y $p = 0.249$ que indica una correlación negativa moderada. El grupo de Hipoprolactinemia no mostró una relación lineal.

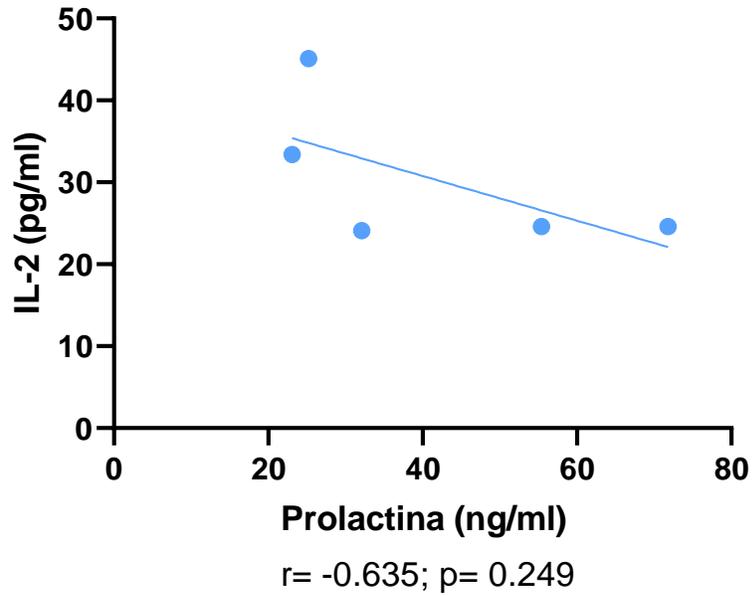
Grafica 5. Normoprolactinemia



Grafica 6. Hipoprolactinemia

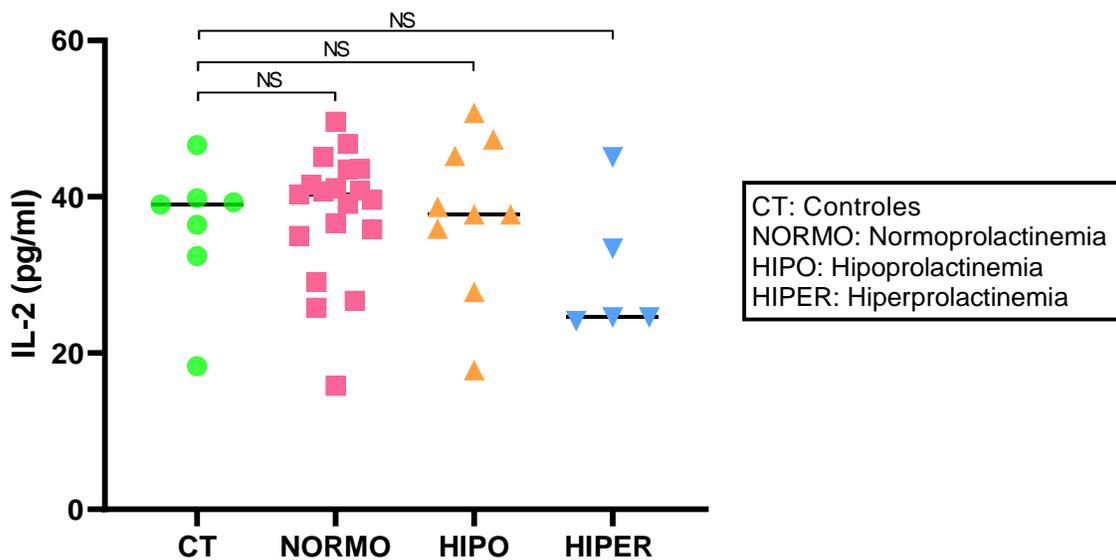


Gráfica 7. Hiperprolactinemia

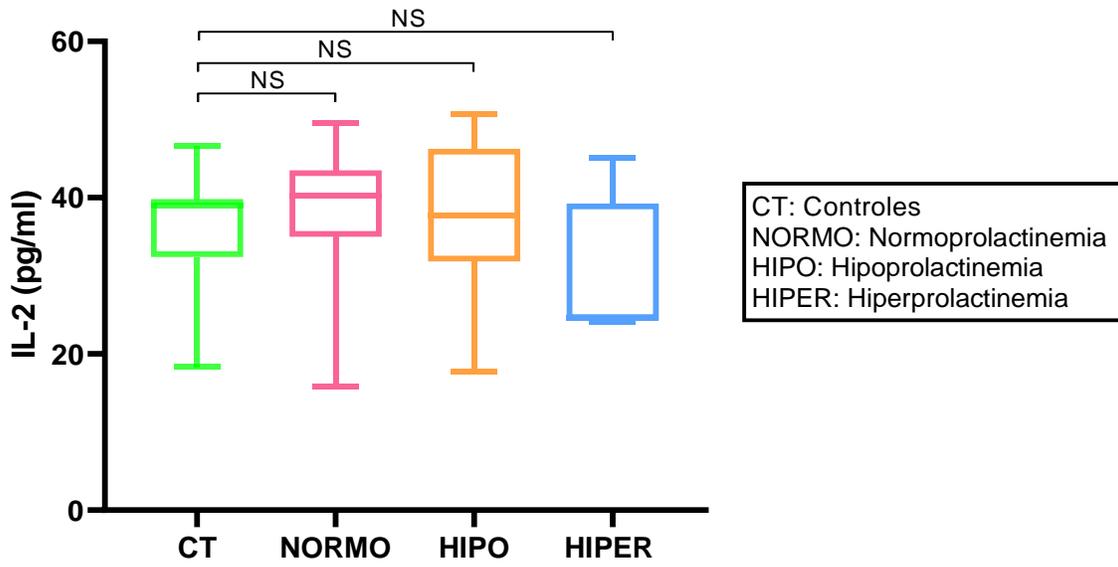


Para la comparación entre grupos usamos el test de Kruskal-Wallis con prueba de Dunn's como Post hoc, no encontramos diferencias significativas entre los grupos, se muestra en las gráficas 8 y 9.

Grafica 8. Niveles sericos de IL-2



Grafica 9. Niveles sericos de IL-2



Mediante Correlación de Spearman analizamos la relación entre las hormonas pituitarias, encontrando una correlación positiva alta entre la TSH y Cortisol con una $r= 0.88$, FSH y LH con una $r= 0.86$. Lo que se correlaciona con la alta prevalencia de Hipotiroidismo secundario e Insuficiencia suprarrenal. Tabla 10

Tabla 10. Correlación de Pearson entre las hormonas adenohipofisarias e IL-2

		EDAD	PRL	IL-2	TSH	T4L	ACTH	Cortisol	FSH	LH	GH	IGF1
EDAD	Correlación de Pearson	1	-.233	.086	-.298	.088	-.123	-.341	.097	-.035	-.119	-.290
	Sig. (bilateral)		.191	.634	.092	.628	.559	.304	.590	.846	.579	.260
	N	33	33	33	33	33	25	11	33	33	24	17
PRL	Correlación de Pearson	-.233	1	-.385*	-.013	-.080	-.214	-.098	.090	.085	.071	.077
	Sig. (bilateral)	.191		.027	.944	.658	.304	.775	.617	.638	.741	.768
	N	33	33	33	33	33	25	11	33	33	24	17
IL-2	Correlación de Pearson	.086	-.385*	1	.218	-.122	.182	-.006	.029	.022	.123	.129
	Sig. (bilateral)	.634	.027		.223	.500	.384	.985	.871	.905	.566	.622
	N	33	33	33	33	33	25	11	33	33	24	17
TSH	Correlación de Pearson	-.298	-.013	.218	1	-.45**	.192	.882**	-.089	-.015	.132	.301
	Sig. (bilateral)	.092	.944	.223		.008	.359	.000	.624	.934	.539	.241
	N	33	33	33	33	33	25	11	33	33	24	17
T4L	Correlación de Pearson	.088	-.080	-.122	-.45**	1	-.046	-.540	.087	.123	.023	-.046
	Sig. (bilateral)	.628	.658	.500	.008		.828	.087	.629	.497	.916	.860
	N	33	33	33	33	33	25	11	33	33	24	17
ACTH	Correlación de Pearson	-.123	-.214	.182	.192	-.046	1	-.286	-.096	.000	.151	.377
	Sig. (bilateral)	.559	.304	.384	.359	.828		.394	.648	.998	.524	.253
	N	25	25	25	25	25	25	11	25	25	20	11
Cortisol	Correlación de Pearson	-.341	-.098	-.006	.882**	-.540	-.286	1	.724*	.511	.422	-.440
	Sig. (bilateral)	.304	.775	.985	.000	.087	.394		.012	.108	.196	.236
	N	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	9
FSH	Correlación de Pearson	.097	.090	.029	-.089	.087	-.096	.724*	1	.869**	.478*	-.003
	Sig. (bilateral)	.590	.617	.871	.624	.629	.648	.012		.000	.018	.990
	N	33	33	33	33	33	25	11	33	33	24	17
LH	Correlación de Pearson	-.035	.085	.022	-.015	.123	.000	.511	.869**	1	.431*	.280
	Sig. (bilateral)	.846	.638	.905	.934	.497	.998	.108	.000		.036	.277
	N	33	33	33	33	33	25	11	33	33	24	17
GH	Correlación de Pearson	-.119	.071	.123	.132	.023	.151	.422	.478*	.431*	1	.919**
	Sig. (bilateral)	.579	.741	.566	.539	.916	.524	.196	.018	.036		.000
	N	24	24	24	24	24	20	11	24	24	24	15
IGF1	Correlación de Pearson	-.290	.077	.129	.301	-.046	.377	-.440	-.003	.280	.919**	1
	Sig. (bilateral)	.260	.768	.622	.241	.860	.253	.236	.990	.277	.000	
	N	17	17	17	17	17	11	9	17	17	15	17

*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Por último, comparamos los niveles TSH, T4L, ACTH, Cortisol, FSH, LH, GH e IGF1 con los grupos de Normoprolactinemia, Hipoprolactinemia e Hiperprolactinemia mediante Prueba de Kruskal-Wallis, Tabla 11

Tabla 11. Niveles de hormonas por grupo de pacientes

	Diagnostico	N	Rango promedio
TSH	Normoprolactinemia	19	16.66
	Hipoprolactinemia	9	16.72
	Hiperprolactinemia	5	18.80
	Total	33	
T4L	Normoprolactinemia	19	18.63
	Hipoprolactinemia	9	16.22
	Hiperprolactinemia	5	12.20
	Total	33	
ACTH	Normoprolactinemia	19	18.68
	Hipoprolactinemia	9	13.11
	Hiperprolactinemia	5	17.60
	Total	33	
CORTISOL	Normoprolactinemia	19	17.26
	Hipoprolactinemia	9	16.78
	Hiperprolactinemia	5	16.40
	Total	33	
FSH	Normoprolactinemia	19	18.42
	Hipoprolactinemia	9	12.11
	Hiperprolactinemia	5	20.40
	Total	33	
LH	Normoprolactinemia	19	18.26
	Hipoprolactinemia	9	12.72
	Hiperprolactinemia	5	19.90
	Total	33	
GH	Normoprolactinemia	19	19.34
	Hipoprolactinemia	9	9.44
	Hiperprolactinemia	5	21.70
	Total	33	
IGF1	Normoprolactinemia	19	18.18
	Hipoprolactinemia	9	12.94
	Hiperprolactinemia	5	19.80
	Total	33	

Tabla 12. Niveles de hormonas por grupo de pacientes

	TSH	T4L	ACTH	Cortisol	FSH	LH	GH	IGF1
Chi-cuadrado	.205	1.832	2.051	.038	3.329	2.538	7.839	2.288
Sig. asintót.	0.903	0.400	0.359	0.981	0.189	0.281	0.020	0.319

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: Dx_Posq

Se observa una diferencia significativa en el grupo de Hormona de crecimiento GH, con una $p=0.02$. Es decir que al disminuir los niveles de prolactina, se observa una disminución de los niveles de GH.

En la tabla 13 mediante Correlación de Spearman observamos una correlación positiva moderada entre Prolactina y Hormona de crecimiento con una $r=0.409$, sin embargo, los valores de Hormona de crecimiento no correlacionaron con los niveles de IL-2, podemos concluir que la variación de IL-2 depende de la Prolactina.

Tabla 13. Correlación de IL-2 con Prolactina y Hormona de crecimiento

			IL2	GH	Prolactina
Rho de Spearman	IL2	Coefficiente de correlación	1.000	-0.138	-0.359*
		Sig. (bilateral)	.	0.443	0.040
		N	33	33	33
	GH	Coefficiente de correlación	-0.138	1.000	0.409*
		Sig. (bilateral)	.443	.	0.018
		N	33	33	33
	Prolactina	Coefficiente de correlación	-0.359*	0.409*	1.000
		Sig. (bilateral)	0.040	0.018	.
		N	33	33	33

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

En cuanto a los episodios de infecciones se interrogo acerca de los episodios de IVRS, GEPI e IVU que presentaron posterior a la cirugía, los pacientes con hipoprolactinemia presentaron al menos uno de estos cuadros en un 77%, comparado con 47% en normoprolactinemia y 40% en hiperprolactinemia.

DISCUSIÓN

El estudio de la prolactina en humanos se ha centrado principalmente en el exceso de secreción y su morbilidad asociada, hay poca literatura disponible relacionada con su deficiencia, la asociación más importante es la lactogénesis puerperal, también se han descrito trastornos menstruales, retraso de la pubertad e infertilidad.

La deficiencia de la PLR puede ser congénita o adquirida y no suele presentarse como una deficiencia aislada. La deficiencia congénita es un trastorno heterogéneo raro, asociado a mutaciones del gen homeobox Pit-1 y solamente se encuentran como reportes de casos o estudios experimentales (Pfaffle et al., 1992 ⁽¹³⁾, Radovick et al., 1992 ⁽¹⁴⁾, Pellegrini- Bouiller et al., 1996 ⁽¹⁵⁾). Las principales causas de deficiencia adquirida son la necrosis hipofisaria posparto (síndrome de Sheehan), enfermedades infiltrativas (sarcoidosis, hemocromatosis, hipofisitis linfocítica), infecciones (tuberculosis, histoplasmosis), tumor hipofisario o tratamiento del tumor. Es importante mencionar que el hipopituitarismo posterior a cirugía de hipófisis es una de las principales causas de deficiencia de prolactina, es por ello que elegimos a este grupo de pacientes para nuestro trabajo, enfocándonos en la prolactina y su papel en la inmunidad.

La relación de la prolactina y el sistema inmunitario se describió por primera vez en el año de 1930, cuando se reportó el fenómeno de involución tímica post hipofisectomía en ratas ⁽¹⁶⁾. De manera experimental la hipofisectomía suprime la hematopoyesis y la proliferación celular del sistema inmunológico en las ratas. Nagy y Berczi demostraron que las ratas hipofisectomizadas sufren un deterioro de la respuesta inmune humoral y celular, el cual revierte mediante la administración de PRL o de hormona de crecimiento ^{(17) (18)}.

Un fenómeno similar se describió tras la administración de bromocriptina, causando una inmunodeficiencia similar a la que aparece a consecuencia de la hipofisectomía, que revierte tras la administración de PRL ⁽¹⁹⁾. No obstante, hay pocos estudios que evalúen las implicaciones inmunológicas del déficit de prolactina humanos posterior a la resección de la hipófisis en humanos.

La prolactina es una hormona con un efecto estimulador sobre la proliferación linfocitaria, actúa como un potente inductor de la síntesis de IFN- γ (interferón gamma) e IL-2, lo que sugiere su participación en la génesis de las células T cooperadoras (subtipo Th1) ⁽¹⁾,

Matera L et al, describieron que estimula la respuesta inmune celular y la actividad de los macrófagos, elementos presentes en las enfermedades autoinmunes ⁽⁴⁾. En los últimos años se ha descrito la asociación de la hiperprolactinemia a la expresión de citocinas del perfil Th1 (IFN- γ e IL-2) pro inflamatorio principalmente en pacientes con enfermedades autoinmunes como LES, artritis reumatoide, esclerosis sistémica, Sjögren, enfermedad tiroidea autoinmune entre otros ^{(3) (5) (20) (21)}. Es por ello que consideramos importante determinar la variabilidad de IL-2 en pacientes con Hipoprolactinemia.

Registramos los niveles de prolactina 2 meses posterior a la cirugía de 168 pacientes en un periodo de 15 meses, después de este periodo 69% de tenían normoprolactinemia, 21% hipoprolactinemia y 9.5% hiperprolactinemia. Para este estudio seleccionamos 33 pacientes, 19 hombres y 14 mujeres, edad media de 47 ± 20 años y rango 28-70 años, operados de resección de adenoma de hipófisis por microadenoma o macroadenoma productor y no productor en el servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades de CMN La Raza, y se dividieron en 3 grupos: Hipoprolactinemia, Normoprolactinemia e Hiperprolactinemia para determinar la variabilidad de la concentración sérica de IL-2 (perfil Th1) y la prevalencia de la deficiencia de ACTH, TSH, FSH, LH, GN Y PRL en estos pacientes. La deficiencia de prolactina se definió como <2 ng/mL en mujeres y <2.5 ng/mL en hombres, la hiperprolactinemia >17 ng/mL en mujeres y >25 ng/mL en hombres en al menos 2 ocasiones con una diferencia de 4-6 meses. Del total seleccionamos 33 pacientes para el estudio:

El rango de IL-2 que obtuvimos fue de 15-50.7 pg/ml, que corresponde a lo reportado en la literatura ⁽¹¹⁾⁽¹²⁾. El análisis estadístico mediante coeficiente de Correlación de Pearson estableció una correlación negativa moderada entre los valores de Prolactina e IL-2 con una $r = -0.413$ y $p = 0.016$. En el grupo de Normoprolactinemia encontramos una correlación negativa moderada con una $r = -0.487$ y $p = 0.034$; en el grupo de Hiperprolactinemia se obtuvo una $r = -0.635$ y $p = 0.249$ que indica una correlación negativa moderada, es decir que a menor concentración de PRL encontramos un aumento en los niveles de IL-2 sérica. No se observó una diferencia significativa entre los grupos de estudio.

Estos resultados se podrían explicar por qué normalmente la secreción de PRL pituitaria está bajo control hipotalámico, sin embargo, las citocinas IL-1, IL-2 e IL-6 también

estimulan la producción, mientras que IFN- γ y endotelina-3 son inhibitorios (Chikanza I.C. *et al.* 2006 ⁽²²⁾), en este contexto los niveles bajos de prolactina podrían estimular la secreción de IL-2 en estos pacientes. Los efectos severos sobre el sistema inmunológico de la deficiencia de prolactina que se han descrito en ratas (anemia, leucopenia, trombocitopenia, atrofia esplénica y tímica) los cuales no se encontraron en nuestros pacientes.

Hartman, D. *et al.* 1989 ⁽²³⁾, demostraron que los anticuerpos neutralizadores de prolactina inhiben la proliferación de linfocitos murinos y humanos por la estimulación mitogénica de IL-2 y IL-4, sin embargo, este efecto fue demostrado *in vitro*. En nuestro estudio no encontramos disminución de la IL-2 en pacientes con Hipoprolactinemia. No obstante, es necesario llevar a cabo más estudios para corroborar esta asociación entre PRL e IL-2.

Toledano *et al.* 2007, describieron el cuadro clínico de pacientes con deficiencia de prolactina adquirida en pacientes con trastornos del eje hipotalámico-hipófisis: apoplejía hipofisaria, el adenoma hipofisario no funcional, el craneofaringioma y el hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático, incluyeron 100 pacientes con hipoprolactinemia de 4 a 79 años y se dividieron por el nivel de PRL en normal (> 5 ng / ml), leve (3-5 ng / ml) y deficiencia severa (<3 ng / ml), 14% tenían deficiencia severa y se correlacionaba con déficit de otras hormonas hipofisarias (ACTH, TSH, GH). La deficiencia severa adquirida de PRL puede considerarse un marcador de daño hipofisario extenso y un grado más severo de hipopituitarismo ⁽²⁴⁾. En nuestra población la prevalencia de Hipopituitarismo fue del 73%, siendo más frecuente el Hipotiroidismo secundario 69% e Hipogonadismo secundario 60%, seguido de Insuficiencia suprarrenal secundaria 45%, e Hipoprolactinemia 27%. De igual manera relacionamos el déficit de prolactina con un daño hipofisario extenso, ya que 89% de los pacientes con Hipoprolactinemia tenían deficiencia de TSH y GH en comparación con el 68 y 42% de Normoprolactinemia. De igual manera la prevalencia de deficiencia de ACTH y gonadotropinas fue mayor en Hipoprolactinemia

Mukherjee A *et al.*, 2003 ⁽²⁵⁾, estudiaron adultos con enfermedad del eje hipotalámico-hipofisario para determinar la prevalencia de deficiencia de prolactina adquirida grave,

encontraron una prevalencia de hasta el 20% en pacientes tratados por Enfermedad de Cushing, 25% posterior a cirugía comparado y solo 1% después de radioterapia.

Mediante Correlación de Spearman analizamos la relación entre las hormonas adenohipofisaria, encontrando una correlación positiva alta entre los valores de TSH y Cortisol con una $r= 0.88$, FSH y LH con una $r= 0.86$, lo cual concuerda con la alta incidencia de Hipotiroidismo secundario e Insuficiencia suprarrenal secundaria en estos pacientes.

CONCLUSIONES

Encontramos una correlación negativa moderada entre los valores de Prolactina e IL-2, es decir a menor concentración de prolactina los niveles de IL-2 aumentan, lo que pudiera sugerir un estado pro inflamatorio con perfil inmunológico de tipo Th1 en Hipoprolactinemia, estos datos también se podrían explicar por esta descrito que la IL-2 estimula la secreción de prolactina. Es importante corroborar estos datos mediante cultivo de linfocitos T y B así como de células NK. También observamos una correlación positiva moderada entre Prolactina y Hormona de crecimiento con una $r=0.409$, sin embargo, los valores de Hormona de crecimiento no correlacionaron con los niveles de IL-2, podemos concluir que la variación de IL-2 depende de la Prolactina.

En los pacientes operados de resección de adenoma de hipófisis la prevalencia de deficiencia hormonal es alta: Hipotiroidismo secundario en el 69%, deficiencia de Hormona de crecimiento en un 60%, seguido de Insuficiencia suprarrenal secundaria en 45%, e Hipoprolactinemia en 27%.

La media y mediana de ACTH, FSH, LH, GH e IGF-1 en el grupo de Hipoprolactinemia fue menor en comparación con los grupos de Normoprolactinemia e Hiperprolactinemia, indicando que la deficiencia adquirida de Prolactina se relaciona con Hipopituitarismo severo en pacientes con enfermedad del eje hipotalámico-hipofisario; en este estudio la prevalencia de Hipopituitarismo del 73%.

BIBLIOGRAFIA

1. Matera L. Action of Pituitary and Lymphocyte Prolactin. *Neuroimmunomodulation*. 1997;4(4):171-180
2. Freeman M, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. *Physiological Reviews*. 2000;80(4):1523-1631.
3. Velkeniers B, Dogusan Z, Naessens F, Hooghe R, Hooghe-Peters E. Prolactin, growth hormone and the immune system in humans. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*. 1998;54(10):1102-1108.
4. Matera L. Endocrine, paracrine and autocrine actions of prolactin on immune cells. *Life Sciences*. 1996;59(8):599-614.
5. Montero A, Giovannoni A, Sen L. Propiedades inmunológicas de la prolactina [Internet]. *Medicinabuenosaires.com*. 2000 [citado 07 Enero 2019]. Disponible en: <http://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol60-00/4/prolactina.htm>
6. Capobianco M, Cassiano G, da Cruz Furini A, Storti de Melo L, Bonini Domingos C, Dantas Machado R. Human Interleukin 2 (IL-2) Promotion of Immune Regulation and Clinical Outcomes: A Review. *Journal of Cytokine Biology*. 2016;01(02).
7. Arenas-Ramirez N, Woytschak J, Boyman O. Interleukin-2: Biology, Design and Application. *Trends in Immunology*. 2015;36(12):763-777.
8. Boyman O, Sprent J. The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system. *Nature Reviews Immunology*. 2012;12(3):180-190.
9. Velkeniers B, Dogusan Z, Naessens F, Hooghe R, Hooghe-Peters E. Prolactin, growth hormone and the immune system in humans. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*. 1998;54(10):1102-1108.
10. De Bellis A, Bizzarro A, Pivonello R, Lombardi G, Bellastella A. Prolactin and Autoimmunity. *Pituitary*. 2005;8(1):25-30.
11. Ihn H, Sato S, Fujimoto M, Kikuchi K, Takehara K. Demonstration of interleukin-2, interleukin-4 and interleukin-6 in sera from patients with localized scleroderma. *Archives of Dermatological Research*. 1995;287(2):193-197.
12. Pérez B F, Oyarzún A A, Carrasco P E, Angel B B, Albala B C, Santos M J. Niveles plasmáticos de citoquinas IL-1 β , IL-2 e IL-4 en niños diabéticos tipo 1 de diagnóstico reciente y su asociación con anticuerpos β pancreáticos. *Revista médica de Chile*. 2004;132(4).

13. Pfaffle R, DiMattia G, Parks J. Mutation of the POU-Specific Domain of Pit-1 and Hypopituitarism Without Pituitary Hypoplasia. *Science*. 1992;257(5073):1118-1121.
14. Radovick S, Nations M, Du Y. A Mutation in the POU-Homeodomain of Pit-1 Responsible for Combined Pituitary Hormone Deficiency. *Science*. 1992;257(5073):1115-1118.
15. Pellegrini-Bouiller I. A new mutation of the gene encoding the transcription factor Pit-1 is responsible for combined pituitary hormone deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996;81(8):2790-2796.
16. Smith PE. The effect of hypophysectomy upon the involution of the thymus in the rat. *Anat Rec* 1930; 47: 119-29
17. Nagy E, Berczi I. Immunodeficiency in hypophysectomized rats. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1978; 89: 530-7.
18. Nagy E, Berczi I, Friesen HG. Regulation of immunity in rats by lactogenic and growth hormones. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983; 102: 351-7
19. Nagy E, Berczi J, Wren GE, Asa SL, Kovacs K. Immunomodulation by bromocriptin. *Immunopharmacology* 1983; 6: 321-4.
20. Vera-Lastra O, Jara LJ, Espinoza LR. "Prolactin and autoimmunity". *Autoimmun Rev* 2002; 1: 360-364.
21. Jara LJ, Vera-Lastra O, Miranda JM, Alcalá M, Álvarez-Nemegyei J. "Prolactin in human systemic lupus erythematosus". *Lupus* 2001, 10: 748-756.
22. Chikanza I. Prolactin and Neuroimmunomodulation: In Vitro and in Vivo Observations. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999;876:119-130.
23. Hartmann D, Holaday J, Bernton E. Inhibition of lymphocyte proliferation by antibodies to prolactin 1. *The FASEB Journal*. 1989;3(10):2194-2202.
24. Toledano Y, Lubetsky A, Shimon I. Acquired prolactin deficiency in patients with disorders of the hypothalamic-pituitary axis. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2007;30(4):268-273.
25. Mukherjee A, Murray R. Acquired prolactin deficiency indicates severe hypopituitarism in patients with disease of the hypothalamic-pituitary axis. *Clinical Endocrinology*. 2003;59(6):743-748.

ANEXO 1

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”
UMAE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE:			
NSS:			TELEFONO:
SEXO:		EDAD:	FECHA:
ANTECEDENTES PATOLOGICOS:			
FECHA DE CIRUGIA:		DIAGNOSTICO:	
LABS PRE QX:	FECHA: GLU ___ CR ___ NA ___ K ___ LEU ___ HB ___ HTO ___ PLA ___ PRL ___ TSH ___ T4L ___ T3L ___ T4T ___ T3T ___ ACTH ___ CORTISOL ___ FSH ___ LH ___		
LABS POS QX:	FECHA: GLU ___ CR ___ NA ___ K ___ LEU ___ HB ___ HTO ___ PLA ___ PRL ___ TSH ___ T4L ___ T3L ___ T4T ___ T3T ___ ACTH ___ CORTISOL ___ FSH ___ LH ___		
IL-2:			
FARMACOS ACTUALES			
SINTOMAS GENERALES			
EPISODIOS DE INFECCIONES	Respiratorias: Gastrointestinales: Urinarias: Otros:		
COMENTARIO:			