



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Nacional de Perinatología

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“PREVALENCIA DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS EN MUJERES CON
HIPERPROLACTINEMIA E INFERTILIDAD”**

T E S I S

para obtener el Título de

ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

PRESENTA

DRA. NYDIA YALINSKA MARTÍNEZ DUEÑAS

DRA. PATRICIA AGUAYO GONZÁLEZ

Profesora Titular del Curso de Especialización en Biología de la
Reproducción Humana

DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ

Asesor de Tesis



CIUDAD DE MÉXICO

2023



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

**TÍTULO DE TESIS: “PREVALENCIA DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS EN MUJERES CON
HIPERPROLACTINEMIA E INFERTILIDAD”**



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ

**Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”**



DRA. PATRICIA AGUAYO GONZÁLEZ

**Profesora Titular del Curso de Especialización en Biología de la
Reproducción Humana
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”**



DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ

**Asesor de Tesis
Investigador en Ciencias Médicas E, Coordinación de Endocrinología
Ginecológica y Perinatal.
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”**

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
MATERIAL Y MÉTODOS	6
PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	6
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	7
TAMAÑO DE MUESTRA	8
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	8
RESULTADOS	9
Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas de mujeres con infertilidad con y sin hiperprolactinemia.....	10
Tabla 2. Prevalencia de resistencia a la insulina y características clínico-bioquímicas en mujeres con infertilidad con y sin hiperprolactinemia.	11
Tabla 3. Prevalencia de resistencia a la insulina, marcadores de síndrome metabólico y características clínicas en mujeres con y sin hiperprolactinemia de acuerdo a la presencia o ausencia de SOP.	12
DISCUSIÓN	14
CONCLUSIONES	17
REFERENCIAS	18

RESUMEN

TÍTULO: “PREVALENCIA DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS EN MUJERES CON HIPERPROLACTINEMIA E INFERTILIDAD”

INTRODUCCIÓN: Se ha evidenciado la asociación de hiperprolactinemia con manifestaciones extragonadales como mayores niveles de insulina, HOMA-IR y HOMA-b y con síndrome metabólico, que mejora al recibir tratamiento y reducir los niveles de prolactina.

OBJETIVO: Comparar la prevalencia de resistencia a la insulina (RI) y las características clínicas y bioquímicas de mujeres con y sin hiperprolactinemia e infertilidad.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional transversal comparativo y analítico. Se incluyeron mujeres atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología de 2017 a 2020 con infertilidad. Se excluyeron mujeres con expediente incompleto, ingesta de sensibilizantes a insulina y agentes dopaminérgicos 3 meses previos a su ingreso a la clínica de infertilidad, mujeres embarazadas, mujeres con hipotiroidismo clínico y/o con diabetes tipo 1 o 2. La hiperprolactinemia fue definida por determinación de prolactina sérica >25ng/ml.

RESULTADOS: Se analizaron 1061 mujeres, se encontró una prevalencia de hiperprolactinemia de 12.2% y una prevalencia de RI del 59.8% en mujeres con infertilidad. La prevalencia de RI fue significativamente menor en el grupo de mujeres con hiperprolactinemia 47.7% vs. mujeres sin hiperprolactinemia 61.5%, ($p= 0.003$), sin embargo, al realizar el subanálisis según la presencia o ausencia de SOP, al excluir a las mujeres con SOP, no hubo diferencia significativa en las prevalencias de RI.

CONCLUSIONES: La prevalencia de RI en mujeres con infertilidad fue del 59.8%. No hubo asociación de hiperprolactinemia con RI. La prevalencia de hiperprolactinemia en mujeres con infertilidad fue del 12.3 %.

PALABRAS CLAVE: Hiperprolactinemia, infertilidad, resistencia a la insulina, síndrome de ovario poliquístico.

ABSTRACT

TITLE: “PREVALENCE OF INSULIN RESISTANCE AND CLINICAL AND BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS IN WOMEN WITH HYPERPROLACTINEMIA AND INFERTILITY”

INTRODUCTION: The association of hyperprolactinemia with extragonadal manifestations such as higher levels of insulin, HOMA-IR and HOMA-b and with metabolic syndrome has been shown, which improves when receiving treatment and reducing prolactin levels.

OBJECTIVE: To compare the prevalence of insulin resistance (IR) and the clinical and biochemical characteristics of women with and without hyperprolactinemia and infertility.

METHODS: Comparative and analytical cross-sectional observational study. Women treated at the National Institute of Perinatology from 2017 to 2020 with infertility are included. Women with incomplete records, intake of insulin sensitizers and dopaminergic agents 3 months prior to admission to the infertility clinic, pregnant women, women with clinical hypothyroidism and/or type 1 or 2 diabetes were excluded. Hyperprolactinemia was defined by determination serum prolactin >25ng/ml.

RESULTS: 1061 women were analyzed, a prevalence of hyperprolactinemia of 12.2% and a prevalence of IR of 59.8% were found in women with infertility. The prevalence of IR was significantly lower in the group of women with hyperprolactinemia 47.7% Vs. women without hyperprolactinemia 61.5%, ($p=0.003$), however, when performing the sub-analysis according to the presence or absence of PCOS, when eliminating women with PCOS, there was no significant difference in the prevalence of IR.

CONCLUSIONS: The prevalence of IR in women with infertility was 59.8%. There was no association of hyperprolactinemia with IR. The prevalence of hyperprolactinemia in women with infertility was 12.3%.

KEY WORDS: Hyperprolactinemia, infertility, insulin resistance, polycystic ovary syndrome.

INTRODUCCIÓN

La prolactina es una hormona polipeptídica, perteneciente a la familia de la hormona del crecimiento, producida principalmente en el lactotrofo el cual comprende del 15 al 25% de la hipófisis.^{1,2}

Tiene más de 300 funciones en múltiples especies, participa en la lactancia, el comportamiento maternal, embarazo, osmorregulación, respuesta inmune, respuesta al estrés, diferenciación de tejidos, angiogénesis, metabolismo y carcinogénesis^{1,2}.

La prolactina se regula, y se une a diferentes isoformas del receptor de citosinas asociado a JAK2, según se exprese en las células lactótropas de la hipófisis, o en otros tejidos extrahipofisarios, como la decidua, glándulas mamarias, ovarios, próstata, testículos, endotelio, nódulos linfáticos, folículos pilosos, piel, tejido adiposo y cóclea².

El factor que suprime la síntesis y secreción hipotalámica de la prolactina es la dopamina, actuando sobre los receptores D2 del lactotrofo³. Los factores que inducen su síntesis y secreción son estrógenos, hormona liberadora de tirotrópina, factor de crecimiento epidérmico y antagonistas de receptores de dopamina⁴.

Se ha demostrado que sólo un pequeño porcentaje de neuronas GnRH expresa receptores de prolactina, y que la excitabilidad de la membrana de neuronas GnRH no está modulada por prolactina⁵. Se ha obtenido evidencia de que la prolactina, en el eje reproductivo, actúa sobre las neuronas hipotalámicas que expresan el gen Kiss1, que a su vez coexpresan receptores de prolactina. El gen Kiss1 codifica los neuropéptidos conocidos como kisspeptinas, que son el activador más importante de las neuronas GnRH, y que a su vez es posible que controlen la secreción de prolactina⁵.

La hiperprolactinemia puede causar una disregulación en la secreción de GnRH al suprimir su liberación tras disminuir la expresión de kisspeptinas, por tanto causa una disregulación de gonadotropinas, reduce la frecuencia de pulsos de LH y la respuesta de LH a estrógenos^{5,6}. Es la causa más frecuente de amenorrea hipotalámica, puede causar hipogonadismo e infertilidad por defecto de fase lútea^{5,6}. La infertilidad es una patología que se define como el fallo para establecer un embarazo clínico después de 12 meses de relaciones sexuales regulares sin

protección⁷. Según una evaluación que incluyó a 195 países y territorios de 1990 a 2017, la prevalencia global de infertilidad ha aumentado de 1366 en 100 000 mujeres en 1990 a 1571 en 100 000 mujeres en 2017⁸.

Aproximadamente en el 85% de las parejas con infertilidad se puede identificar una causa, entre las más comunes se encuentra la disfunción ovulatoria en un 25%⁹. Las causas más comunes de anovulación son el síndrome de ovario poliquístico (SOP) y la hiperprolactinemia, y el hallazgo de ambas patologías en mujeres con alteraciones menstruales no es inusual¹⁰.

El diagnóstico de hiperprolactinemia se establece con la medición de prolactina sérica alterada, por encima del valor normal. Una sola determinación de prolactina es suficiente si la toma fue libre de estrés excesivo relacionado a la venopunción, sin embargo, si hay duda, se puede repetir la toma en otro día⁴. En mujeres, los valores ensayo-específicos son mayores que en los hombres, y por lo general son menores a 25 mcg/L⁴.

La prevalencia, aunque depende de la población estudiada, se reporta en 0.4% en población abierta, en mujeres asintomáticas con infertilidad se ha reportado en alrededor de 5%, entre 5.5 y 13.8% en mujeres con amenorrea secundaria, 25% en mujeres con galactorrea, y hasta 46% en mujeres que tienen tanto galactorrea como alteraciones menstruales¹¹.

Las causas de hiperprolactinemia pueden ser fisiológicas como el embarazo, lactancia o macroprolactinemia, o pueden ser patológicas como adenomas, hipotiroidismo primario, falla renal, trauma torácico, entre otras⁶, además del consumo de medicamentos como antipsicóticos, antidepresivos, procinéticos, estrógenos y otros¹².

La hiperprolactinemia también tiene manifestaciones extragonadales. Se ha evidenciado su asociación con mayores niveles de insulina, HOMA-IR y HOMA-b¹³, y con síndrome metabólico, que mejora al reducir los niveles de prolactina con agonistas de la dopamina¹².

En pacientes con prolactinomas se ha observado incremento en el peso y un mayor IMC¹⁴, además de disminución de la densidad mineral ósea, esta asociación sugiere que la prolactina es un modulador de la composición corporal, ya sea estimulando la lipogénesis o por disrupción del tono dopaminérgico¹⁵.

Tratar, y por tanto, detectar la hiperprolactinemia es importante incluso en mujeres sin alteraciones menstruales^{5,6}.

Indicaciones de tratamiento son infertilidad, galactorrea intolerable, hipogonadismo, efecto de masa por tumor hipofisario, retraso puberal, y prevención de pérdida ósea¹³.

Pocos estudios han descrito la asociación de hiperprolactinemia con RI y las características clínicas y bioquímicas de mujeres con infertilidad e hiperprolactinemia, por lo que el objetivo primario del estudio es comparar la prevalencia de RI y las características clínicas y bioquímicas de mujeres con infertilidad e hiperprolactinemia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional transversal comparativo y analítico. Se incluyeron mujeres atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología de 2017 a 2020 que cuenten con medición sérica de prolactina y medición de glucosa e insulina en la primer consulta en la clínica de infertilidad e historia clínica completa. Se excluirán mujeres con expediente incompleto, mujeres con ingesta de sensibilizantes a la insulina (metformina, pioglitazona), agentes dopaminérgicos (metoclopramida, antidepressivos, anticonceptivos) tres meses previos al ingreso a la clínica de infertilidad, mujeres embarazadas, mujeres con hipotiroidismo clínico, mujeres con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2.

Nuestra hipótesis fue que la prevalencia de RI y las características clínicas y bioquímicas de mujeres con hiperprolactinemia e infertilidad son diferentes a las de mujeres con infertilidad sin hiperprolactinemia.

PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Como parte del protocolo de estudio de las pacientes con infertilidad a todas se les solicita en la primer consulta de la clínica de infertilidad un perfil hormonal básico en día 3 a 5 del ciclo, que incluye medición de FSH, LH, estradiol, prolactina y TSH. Y en día 21 a 23 del ciclo progesterona sérica. Así mismo se realizan exámenes básicos, entre ellos, glucosa, urea, creatinina, insulina, perfil de lípidos, cultivo cervicovaginal, cultivos de Mycoplasma y Ureaplasma, citología cervicovaginal y ultrasonido pélvico. En caso de hirsutismo y/o sospecha de SOP se solicita perfil de andrógenos.

Se analizaron los expedientes clínicos de las mujeres atendidas en la clínica de infertilidad del Instituto Nacional de Perinatología en el periodo 2017 a 2020 que contaran con determinación de prolactina, glucosa e insulina en ayuno, perfil hormonal básico, ultrasonido y en caso de hiperprolactinemia una segunda determinación confirmatoria. Se documentaron las características clínicas entre ellas peso, talla, IMC, número de gestaciones, tipo de infertilidad, años de infertilidad, presencia de SOP, oligoanovulación, galactorrea, hirsutismo, acné y acantosis.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

El objetivo primario del estudio fue comparar la prevalencia de RI y las características clínicas y bioquímicas de mujeres con infertilidad e hiperprolactinemia.

RI fue definido como un HOMA-IR ≥ 2.5 , y se calculó utilizando la fórmula: glucosa mg/dL x insulina mcg/ml/405¹⁶.

Se integraron dos grupos de estudio: 1). Grupo 1 con hiperprolactinemia igual o mayor a 25 ng/mL, corroborado en al menos 2 ocasiones o que recibieron tratamiento con cabergolina. 2). Grupo 2 mujeres sin hiperprolactinemia. Se compararon las características clínicas y bioquímicas de ambos grupos de estudio. Las características clínicas a comparar fueron: la edad definida como años cumplidos al momento del ingreso a la clínica de infertilidad, peso en Kg al momento de ingreso, IMC calculado de acuerdo a la OMS peso kg/talla en m², tensión arterial sistémica reportada en mmHg, tipo de infertilidad ya sea primaria o secundaria, años de infertilidad definido como el número de años cumplidos de infertilidad al momento del ingreso a la clínica de infertilidad, presencia de SOP según los criterios de Rotterdam¹⁷; 2 de 3 criterios: 1). Oligo-anovulación definida como ciclos menstruales menores de 21 días o mayores de 35 y/o progesterona en día 21 de ciclo menor de 4 ng/mL. 2). Hirsutismo definido como Ferriman-Gallway mayor o igual a 8, acné o hiperandrogenismo bioquímico (índice de andrógenos libres mayor a 4.5% y/o androstenediona ≥ 3.7 ng/mL). 3). Ovario con morfología poliquística definido como ovario con volumen mayor a 10 cc o 20 o más folículos¹⁸ entre 2 y 9 mm. Y la exclusión de otras patologías como hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío, tumores secretores de andrógenos y síndrome de Cushing¹⁷. Dentro de las características bioquímicas se consideraron los niveles séricos de FSH, LH, estradiol, prolactina, TSH, T4L, T3T, glucosa, insulina, perfil de andrógenos, perfil de lípidos. Glucosa, insulina y perfil de lípidos se midieron con 8 a 12 horas de ayuno, glucosa y perfil de lípidos por técnica de química seca, insulina por técnica de quimioluminiscencia. El perfil hormonal incluyendo prolactina se midió en ayuno por técnica de quimioluminiscencia.

El objetivo secundario del estudio fue conocer la prevalencia de RI e hiperprolactinemia en mujeres con infertilidad.

TAMAÑO DE MUESTRA

Para encontrar una diferencia de proporciones del 15% mayor en la prevalencia de RI en mujeres con hiperprolactinemia, con un alfa de 0.05 y beta de 0.20, se requieren al menos 136 mujeres en cada grupo, se incluyeron a todas las mujeres que acudieron a consulta de infertilidad de primera vez durante el periodo de estudio.

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 usó prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher para diferencia de proporciones y prueba de T de Student o U de Mann Whitney para diferencia de medias de acuerdo a la distribución de cada variable continua. Se consideró estadísticamente significativa una $p \leq 0.05$. Inicialmente se realizó un análisis con todas las participantes del estudio y posteriormente un subanálisis por subgrupos considerando la presencia o no de SOP más la presencia o ausencia de hiperprolactinemia. Se utilizó el programa SPSS Versión 24, Chicago, IL.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se evaluaron un total de 1451 mujeres en la consulta de primera vez en la clínica de infertilidad del Instituto, de las cuales se excluyeron 390 por criterios de exclusión, quedando 1061 que cumplieron con los criterios de inclusión. El grupo 1 mujeres con hiperprolactinemia se conformó por 130 mujeres (12.3%), y el grupo 2 sin hiperprolactinemia fue de 931 mujeres. Se realizó un análisis inicial con todas las participantes del estudio y posteriormente un subanálisis por subgrupos según la presencia o ausencia de SOP. En general de 130 mujeres con hiperprolactinemia 37 tenían SOP (28.4%) y de 931 mujeres sin hiperprolactinemia 412 tenían SOP (44.2%). En el subgrupo de mujeres con SOP contamos con 37 mujeres con SOP e hiperprolactinemia (9%) y 412 mujeres con SOP sin hiperprolactinemia. El subgrupo de mujeres sin SOP fue representado por 93 mujeres sin SOP con hiperprolactinemia (17.9%) y 519 sin SOP con prolactina normal.

En la tabla 1 se muestran las características clínicas de ambos grupos; la edad fue significativamente mayor en el grupo 1 versus el 2, (31.2 ± 4.1 versus 30.4 ± 4.4 años, respectivamente) ($p= 0.02$). El peso e IMC fueron significativamente menores en el grupo 1 versus 2, la presión arterial diastólica fue significativamente mayor en el grupo 1 versus el grupo 2 ($p=0.007$). No hubo diferencias significativas en presión arterial sistólica, talla, tipo de infertilidad y años de infertilidad.

La prevalencia de hiperprolactinemia en mujeres con infertilidad fue de 12.25%, de las cuales 63.8% tenía infertilidad primaria y 36.2% infertilidad secundaria. Los niveles de prolactina en el grupo 1, en la primera toma fueron de 39.3 ± 27.4 ng/mL, en la segunda toma de 41.3 ± 29 ng/mL.

Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas de mujeres con infertilidad con y sin hiperprolactinemia.

Característica	Grupo 1 mujeres con hiperprolactinemia n= 130	Grupo 2 mujeres sin hiperprolactinemia n= 931	Valor P*
Edad (años)	31.33 ± 4.1	30.46 ± 4.47	0.03
T. A. Sistólica (mmHg)	112.15 ± 10.85	112.77 ± 10.86	0.55
T. A. Diastólica (mmHg)	75.87 ± 6.92	73.39 ± 7.33	0.03
Peso (kg)	66.68 ± 11.11	69.95 ± 12.81	0.00
Talla (m)	1.56 ± 0.05	1.57 ± 0.05	0.17
IMC (kg/m ²)	27.17 ± 4.03	28.27 ± 4.67	0.01
Años de Infertilidad	5.06 ± 3.28	5.05 ± 3.25	0.98
Infertilidad primaria	83 (63.8)	625 (67.1)	0.46
Infertilidad secundaria	47 (36.2)	306 (32.9)	0.46
LH (mUI/mL)	3.79 ± 2.39	4.62 ± 3.71	0.00
FSH (mUI/mL)	5.97 ± 3.44	5.92 ± 4.2	0.89
Estradiol (pg/mL)	67.48 ± 44.58	70.47 ± 49.87	0.49
Progesterona (ng/mL)	5.48 ± 3.63	3.63 ± 5.12	0.05
Prolactina toma 1 (ng/mL)	39.33 ± 27.48	13.82 ± 7.36	0.00
Prolactina toma 2 (ng/mL)	41.32 ± 29.01	15.57 ± 5.52	0.00
T3 Total (ng/mL)	106.09 ± 23.58	110.79 ± 26.37	0.04
TSH (μUI/mL)	3.08 ± 1.93	3.04 ± 1.71	0.86
T4 Libre (ng/mL)	1.09 ± 0.17	1.1 ± 0.20	0.50
Testosterona Total (nmol/L)	1.04 ± 1.46	1.05 ± 0.60	0.93
Índice andrógenos libres (%)	2.84 ± 2.8	3.52 ± 3.02	0.04
Insulina (μU/mL)	14.54 ± 14.05	16.08 ± 11.48	0.23
S-DHEA (μg/dL)	188.08 ± 102.53	162.27 ± 90.79	0.03
Androstenediona (ng/mL)	2.82 ± 1.24	2.81 ± 1.44	0.91
SHBG (nmol/L)	47.2 ± 32.37	40.04 ± 24.36	0.05
Glucosa (mg/dL)	91.09 ± 15.64	94.1 ± 19.31	0.05
Colesterol Total (mg/dL)	178.48 ± 34.61	185.48 ± 96.21	0.14
HDL (mg/dL)	46.91 ± 10.85	45.86 ± 12.95	0.37
Triglicéridos (nmol/L)	154.02 ± 97.24	173.72 ± 138.53	0.07
LDL (nmol/L)	102.81 ± 25.99	103.18 ± 30.36	0.89
17-Hidroxiprogesterona (ng/mL)	1.9 ± 1.50	1.21 ± 1.08	0.04

Valores expresados en frecuencia/n con (porcentaje) o media ± desviación estándar. * Chi cuadrada o T student.

La prevalencia de RI en mujeres con infertilidad fue del 59.8%. Analizando a toda la población incluida en el estudio, hubo una prevalencia de RI significativamente menor en el grupo 1, (47.7%), versus el grupo 2, (61.5%), $p= 0.003$ (Tabla 2); sin embargo, al realizar el subanálisis de acuerdo a la presencia o ausencia de SOP (Tabla 3), no hubo diferencias significativas en la prevalencia de RI en el grupo sin SOP con y sin hiperprolactinemia ($p= 0.411$).

Tabla 2. Prevalencia de resistencia a la insulina y características clínico-bioquímicas en mujeres con infertilidad con y sin hiperprolactinemia.

Característica	Grupo 1 mujeres con hiperprolactinemia n= 130	Grupo 2 mujeres sin hiperprolactinemia n= 931	Valor P*
Resistencia a la insulina	62/130 (47.7)	573/931 (61.5)	0.00
Glucosa elevada en ayuno	13/130 (10.0)	198/931 (21.3)	0.00
Hipertrigliceridemia	46/110 (41.8)	333/699 (47.6)	0.26
HDL <50 mg/dL	67/107 (62.6)	469/699 (67.1)	0.36
Tensión arterial mayor de 135/85 mmHg	14/127 (11.0)	103/913 (11.3)	0.93
Obesidad	33/120 (27.5)	288/899 (32.0)	0.32
Sobrepeso	51/120 (42.5)	387/899 (43.0)	0.41
Hiperandrogenismo clínico	13/130 (10.0)	118/931 (12.7)	0.39
Hiperandrogenismo bioquímico	22/87 (25.3)	260/705 (36.9)	0.03
Oligo-anovulación	74/130 (56.9)	606/931 (65.1)	0.07
Acné	8/130 (6.2)	84/931 (9.0)	0.28
Hirsutismo	10/130 (7.7)	98/931 (10.5)	0.32
Acantosis	18/130 (13.8)	140/931 (15.0)	0.72
Galactorrea	5/130 (3.8)	21/931 (2.3)	0.27

Valores expresados en frecuencia/n con (porcentaje). * Chi cuadrada.

Tabla 3. Prevalencia de resistencia a la insulina, marcadores de síndrome metabólico y características clínicas en mujeres con y sin hiperprolactinemia de acuerdo a la presencia o ausencia de SOP.

Característica	Mujeres con SOP n= 449			Mujeres sin SOP n= 605		
	Grupo 1 mujeres con hiperprolactinemia n= 37	Grupo 2 mujeres sin hiperprolactinemia n=412	Valor P*	Grupo 1 mujeres con hiperprolactinemia n= 93	Grupo 2 mujeres sin hiperprolactinemia n= 519	Valor P*
Resistencia a la Insulina	19/37 (51.4)	309/412 (75)	0.002	43/93 (46.2)	264/519 (50.9)	0.41
Glucosa elevada en ayuno	3/37 (8.1)	113/412 (27.4)	0.01	10/93 (10.8)	85/519 (16.4)	0.17
Hipertrigliceridemia	15/35 (42.9)	181/326 (55.5)	0.15	31/75 (41.3)	12/373 (40.8)	0.93
HDL <50	23/35 (65.7)	248/325 (76.3)	0.17	44/72 (61.1)	221/374 (59.1)	0.75
Tensión arterial mayor de 135/85 mmHg	5/36 (13.9)	60/404 (14.9)	0.88	9/91 (9.9)	43/509 (8.4)	0.65
Obesidad	15/33 (45.5)	165/402 (41.4)	0.62	18/87 (20.7)	123/497 (24.7)	0.41
Sobrepeso	9/33 (27.3)	186/402 (46.3)	0.03	42/87 (48.3)	201/497 (40.4)	0.39
Hiperandrogenismo clínico	10/37 (27.0)	110/412 (26.7)	0.97	3/90 (3.2)	8/519 (1.5)	0.26
Hiperandrogenismo bioquímico	18/35 (51.4)	236/358 (65.9)	0.09	4/52 (7.7)	24/347 (6.9)	0.84
Oligoanovulación	35/37 (94.6)	390/412 (94.7)	0.99	39/93 (41.9)	216/519 (41.6)	0.95
Acné	5/37 (13.5)	80/412 (19.4)	0.38	3/93 (3.2)	4/519 (0.8)	0.04
Hirsutismo	9/37 (24.3)	90/412 (21.8)	0.73	1/93 (1.1)	8/519 (1.5)	0.73
Acantosis	9/37 (24.3)	118/412 (28.6)	0.58	9/93 (9.7)	22/519 (4.2)	0.03
Galactorrea	3/37 (8.1)	14/412 (3.4)	0.15	2/93 (2.2)	7/519 (1.3)	0.55

Valores expresados en frecuencia/n con (porcentaje). * Chi cuadrada.

Como podemos observar en las tablas 2 y 3, algunos marcadores de síndrome metabólico, hiperandrogenismo bioquímico e IMC no se determinaron en todas las mujeres; en el análisis general no se encontraron diferencias significativas en las prevalencias de oligo-anovulación, acné, hirsutismo, hiperandrogenismo clínico, acantosis, galactorrea, hipertensión arterial sistémica, glucosa elevada en ayuno, sobrepeso, obesidad, hipertrigliceridemia y HDL menor a 50 mg/d. La prevalencia de hiperandrogenismo bioquímico fue significativamente menor en el grupo 1 versus el grupo 2, 25.3% versus 36.9% respectivamente ($p = 0.03$). Sin embargo, en el análisis por subgrupos, al excluir las pacientes con SOP, no hubo diferencias significativas entre los grupos con y sin hiperprolactinemia en hiperandrogenismo bioquímico.

Al excluir a mujeres con SOP hubo diferencias estadísticamente significativas en la presencia de acné 3.2% en grupo 1 versus 0.8% en grupo 2 ($p= 0.04$) y acantosis nigricans 9.7% en grupo 1 y 4.2% en grupo 2 ($p=0.02$). No hubo diferencias significativas en otras variables analizadas.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se demostró que la prevalencia de RI en mujeres con infertilidad fue del 59.8% y la prevalencia de hiperprolactinemia fue de 12.25%. Al analizar a la población de estudio en general la prevalencia de RI fue significativamente menor en mujeres con hiperprolactinemia versus mujeres sin hiperprolactinemia, sin embargo al excluir a las mujeres con SOP, no hubo diferencias significativas en la prevalencia de RI en mujeres con y sin hiperprolactinemia.

La prevalencia de hiperprolactinemia en mujeres con infertilidad fue similar a lo reportado en la literatura por otro estudio en mujeres mexicanas con 869 mujeres incluidas que reportó una prevalencia de 9.6%¹⁹. En un análisis por Dong-Yun Lee et. al. de mujeres con alteraciones menstruales, reportan una prevalencia de hiperprolactinemia del 2.6% al 13.8% dependiendo de grupo de edad y tipo de alteración menstrual, siendo el grupo más afectado con 13.8% las mujeres de 21 a 30 años con amenorrea secundaria²⁰.

La prevalencia de hiperprolactinemia en mujeres con infertilidad y con SOP fue de 8.2%, lo cual fue menor a lo reportado en la literatura con una prevalencia media de 11.9% al utilizar los criterios de Rotterdam para el diagnóstico de SOP¹⁰.

Como parte de los resultados principales de este estudio, encontramos una prevalencia significativamente mayor de RI en mujeres con infertilidad sin hiperprolactinemia en comparación de mujeres con infertilidad con hiperprolactinemia, lo cual, se podría explicar con la presencia de SOP, ya que al realizar un análisis por subgrupos según la presencia o ausencia de SOP, se observa un incremento significativo en la prevalencia de RI en mujeres con SOP e hiperprolactinemia, sin embargo, al analizar únicamente a las mujeres sin SOP, no se encuentra diferencia significativa. Estos hallazgos son contrarios a lo expuesto por otros estudios en la literatura, Baheci et. al. reporta que en mujeres con SOP no obesas con hiperprolactinemia hay una correlación positiva entre la prolactina sérica y los niveles de insulina y un nivel mayor de HOMA en mujeres con hiperprolactinemia²¹, otro estudio por Tuczu et. al. en mujeres no obesas reporta una asociación de la hiperprolactinemia con un estado de RI²².

Los mecanismos por los cuales la hiperprolactinemia podría causar síndrome metabólico pueden ser directos a través de su receptor, indirectos por hipogonadismo, tratamiento hormonal o compresión, por efecto de medicamentos causantes de hiperprolactinemia, o por co-secreción de otras hormonas hipofisiarias²³, lo cual no se corroboró en este estudio, ya que no se encontraron diferencias significativas en marcadores de síndrome metabólico como; glucosa en ayuno, HDL menor de 50 mg/dL, hipertrigliceridemia, presión arterial mayor de 135/85 mmHg.

En el análisis inicial podemos inferir que las mujeres sin hiperprolactinemia tienen mayor prevalencia de glucosa elevada en ayuno, sin embargo al hacer el subanálisis por grupos con o sin SOP, no se encuentra diferencia significativa entre mujeres con o sin hiperprolactinemia.

Este hallazgo es contrario a lo reportado por Auriemma et. al. en un estudio de pacientes con prolactinoma, donde reportan una mayor prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con prolactina más alta, y una mejoría significativa tras el tratamiento con cabergolina tanto en la prevalencia de síndrome metabólico como en el perfil de lípidos, insulina en ayuno y RI²⁴.

Ernst et. al. realizó un análisis de los niveles séricos de prolactina en relación con obesidad y síndrome metabólico, y si bien los valores reportados de prolactina son normales en todos sus grupos de estudio, no encontró diferencias significativas en los niveles séricos de prolactina en relación a peso, RI y síndrome metabólico²⁵.

En el subanálisis mencionado de nuestro estudio, al tomar en cuenta únicamente a las mujeres sin SOP, sólo se encuentran diferencias significativas en la presencia de acné y acantosis, los cuales son mayores en las mujeres con hiperprolactinemia, sin encontrar diferencia significativa en otras características clínicas.

Una fortaleza de este estudio es el tamaño de población estudiada, mismo que es representativo de las mujeres mexicanas con infertilidad. Además es el primer estudio en mujeres mexicanas que describe la prevalencia de RI en mujeres con infertilidad e hiperprolactinemia. Otra fortaleza importante es que se realizó un análisis por subgrupos de acuerdo a la presencia de SOP.

Las debilidades del estudio son que la medición de prolactina no tiene una estandarización mundial en cuanto a los puntos de corte y técnicas de análisis en

laboratorio, y que no todas las pacientes cuentan estudio para descartar macroprolactinemia y/o resonancia magnética para descartar o confirmar la presencia de lesiones hipofisarias.

CONCLUSIONES

La prevalencia de RI en mujeres con infertilidad fue del 59.8%. No se encontró asociación de hiperprolactinemia con RI. No hubo otras diferencias significativas al excluir a las pacientes con SOP. La prevalencia de hiperprolactinemia en mujeres con infertilidad fue del 12.3%.

REFERENCIAS

1. Abramicheva PA, Smirnova OV. Prolactin receptor isoforms as the basis of tissue-specific action of prolactin in the norm and pathology. *Biochemistry (Mosc)* [Internet]. 2019;84(4):329–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1134/S0006297919040011>
2. Bernard V, Young J, Binart N. Prolactin — a pleiotropic factor in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2019;15(6):356–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-019-0194-6>
3. Ben-Jonathan N. Dopamine as a Prolactin (PRL) Inhibitor. *Endocr Rev* [Internet]. 2001;22(6):724–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/er.22.6.724>
4. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011;96(2):273–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-1692>
5. Donato J Jr, Frazão R. Interactions between prolactin and kisspeptin to control reproduction. *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2016;60(6):587–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/2359-3997000000230>
6. Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine causes of amenorrhea—an update. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015;100(3):812–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-3344>
7. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Fertil Steril* [Internet]. 2017;108(3):393–406. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>
8. Sun H, Gong T-T, Jiang Y-T, Zhang S, Zhao Y-H, Wu Q-J. Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990-2017: results from a global burden of disease study, 2017. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 2019;11(23):10952–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.18632/aging.102497>
9. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and management of infertility: A review: A review. *JAMA* [Internet]. 2021;326(1):65–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.4788>

10. Delcour C, Robin G, Young J, Dewailly D. PCOS and Hyperprolactinemia: what do we know in 2019? *Clin Med Insights Reprod Health* [Internet]. 2019;13:1179558119871921. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1179558119871921>
11. Melgar V, Espinosa E, Sosa E, Rangel MJ, Cuenca D, Ramírez C, et al. Current diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54(1):111–21.
12. Macotela Y, Triebel J, Clapp C. Time for a new perspective on prolactin in metabolism. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2020;31(4):276–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2020.01.004>
13. Atmaca A, Bilgici B, Ecemis G, Tuncel O. Evaluation of body weight, insulin resistance, leptin and adiponectin levels in premenopausal women with hyperprolactinemia. *Endocr abstr* [Internet]. 2013; Available from: <http://dx.doi.org/10.1530/endoabs.32.p936>
14. Al Sabie F, Tariq Z, Erickson D, Donegan D. Association between prolactinoma and body mass index. *Endocr Pract* [Internet]. 2021;27(4):312–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eprac.2020.09.001>
15. Shibli-Rahhal A, Schlechte J. The effects of hyperprolactinemia on bone and fat. *Pituitary* [Internet]. 2009;12(2):96–104. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-008-0097-3>
16. Christoffersen B, Ribel U, Raun K, Golozoubova V, Pacini G. Evaluation of different methods for assessment of insulin sensitivity in Göttingen minipigs: introduction of a new, simpler method. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2009;297(4):R1195-201. Available from: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.90851.2008>
17. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* [Internet]. 2004;19(1):41–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deh098>
18. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [Internet].

- 2018;110(3):364–79. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.004>
19. Repositorio de Tesis DGBSDI: Prevalencia de hiperprolactinemia y características clínicas en mujeres mexicanas con infertilidad [Internet]. Unam.mx. [cited 2022 Jul 8]. Available from:
https://ru.dgb.unam.mx/handle/DGB_UNAM/TES01000748111
20. Lee D-Y, Oh Y-K, Yoon B-K, Choi D. Prevalence of hyperprolactinemia in adolescents and young women with menstruation-related problems. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2012;206(3):213.e1-5. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.12.010>
21. Bahceci M, Tuzcu A, Bahceci S, Tuzcu S. Is hyperprolactinemia associated with insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovary syndrome? *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2003;26(7):655–9. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1007/BF03347025>
22. Tuzcu A, Bahceci M, Dursun M, Turgut C, Bahceci S. Insulin sensitivity and hyperprolactinemia. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2003;26(4):341–6. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1007/BF03345182>
23. Andersen M, Glintborg D. Metabolic syndrome in hyperprolactinemia. *Front Horm Res* [Internet]. 2018;49:29–47. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1159/000486000>
24. Auriemma RS, Granieri L, Galdiero M, Simeoli C, Perone Y, Vitale P, et al. Effect of cabergoline on metabolism in prolactinomas. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2013;98(4):299–310. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000357810>
25. Ernst B, Thurnheer M, Schultes B. Basal serum prolactin levels in obesity—unrelated to parameters of the metabolic syndrome and unchanged after massive weight loss. *Obes Surg* [Internet]. 2009;19(8):1159–62. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1007/s11695-009-9856-0>