



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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

**“Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con hiperprolactinemia
atendidos en la clínica de prolactinomas del hospital de especialidades
centro médico nacional siglo XXI”**

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGÍA
FOLIO: F-2023-3601-206
REGISTRO: R-2023-3601-210

NOMBRE DEL AUTOR:

Raúl Galindo Rodríguez. Médico Residente de 4 año, Matrícula del IMSS 98010932, Email: rgalindorod@gmail.com

NOMBRE DEL TUTOR:

Ernesto Sosa Eroza, Médico No Familiar 080, Matrícula del IMSS: 11149574, Email: esosae@yahoo.com

TURORA ASOCIADA:

Patsy Etual Espinosa Cárdenas

Médico No Familiar 080, Matrícula del IMSS 97371096, Email: espinosaetual@gmail.com

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFA DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



DR. ERNESTO SOSA EROZA
TUTOR PRINCIPAL
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



Contenido

Resumen.....	5
Antecedentes	6
Prolactina.	6
Hiperprolactinemia	7
Síndrome metabólico	7
Definición	7
El Síndrome metabólico en México.....	8
Alteraciones metabólicas asociadas a la hiperprolactinemia	9
Obesidad e hiperprolactinemia.....	9
Glucosa e hiperprolactinemia	9
Lípidos e hiperprolactinemia.....	10
Hipertensión e hiperprolactinemia	10
Planteamiento del problema	11
Justificación	11
Pregunta de investigación	11
Pregunta principal	11
Preguntas secundarias	11
Hipótesis.....	11
Objetivos	12
Diseño del estudio.....	12
Criterios.....	13
Criterios de selección	13
Criterios de inclusión.....	13
Criterios de exclusión	13
Criterios de eliminación	13
Tamaño de la muestra	14
Variables.....	14
Procedimiento generales	15
Análisis estadístico	16
Recursos	16
Factibilidad	16

Aspectos éticos.....	17
Farmacovigilancia.....	18
Financiamiento.....	18
Resultados	18
Discusión	19
Anexos	21
Referencias.....	22

Resumen

Título: Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con hiperprolactinemia atendidos en la clínica de prolactinomas del hospital de especialidades centro médico nacional siglo XXI.

Antecedentes: La PRL es una hormona sintetizada y liberada por la glándula hipófisis con múltiples acciones descritas, siendo la más importante de estas el favorecimiento del desarrollo mamario en la mujer para la producción lactógena tras un parto. La hiperprolactinemia se define como la elevación de las cifras séricas de prolactina (PRL) por encima de 20-25 ng/mL. La presencia de esta elevación puede deberse tanto a causas fisiológicas como a causas patológicas, como lo es la presencia de un tumor hipofisario productor de prolactina. Clásicamente se ha descrito la interrupción del eje hipotálamo-hipófisis-gonadas con la consecuencia de hipogonadismo hipogonadotrópico, como la principal consecuencia del aumento sérico de la PRL, sin embargo, múltiples investigaciones han asociado la elevación de esta hormona con muchos otros desenlaces patológicos como lo son los distintos componentes del síndrome metabólico (obesidad, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, niveles séricos disminuidos de colesterol HDL e hipertensión). Al encontrarse asociada de forma individual con cada uno de estos componentes, ha surgido la inquietud sobre si la prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con presencia de hiperprolactinemia es mayor que en la población en general.

Objetivo: Determinar la prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en la población con hiperprolactinemia de la clínica de prolactinomas del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Material y Métodos: Se tomaron de los expedientes de los pacientes de la clínica de Prolactinomas del Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI la presencia de los componentes del síndrome metabólico; dependiendo de la etapa de la evolución de la enfermedad de los pacientes se evaluó la relación de éstos con el grado prolactinemia.

Recursos e infraestructura: No se requieren recursos adicionales a los habitualmente necesarios para la atención de los pacientes, el personal humano consiste en el investigador principal, el médico residente y el investigador asociado.

Experiencia del grupo: Conformamos un grupo de atención asistencial con experiencia en la investigación clínica en el área de la neuroendocrinología, la atención continua de los pacientes y los registros sistemáticos de la evolución nos permiten tener acceso a la información necesaria. Nuestro trabajo ha sido publicado previamente en revistas arbitradas de circulación internacional y en el órgano de difusión de la Sociedad Mexicana de Endocrinología y Metabolismo.

Tiempo a desarrollarse: una vez autorizado el protocolo estimamos un tiempo de realización de 6 meses, que comprenderán de Agosto de 2023 a Febrero de 2024.

Antecedentes

Prolactina.

En 1928, Stricher y Greuter, tras realizar un injerto de extracto de hipófisis anterior en conejos vírgenes, describen por primera vez un “efecto lactogénico”.¹ No es sino hasta 1933 que Riddle y colegas purifican la hormona responsable del efecto lactogénico y la nombran prolactina (PRL).² De entonces a la fecha se le han adjudicado más de 300 acciones, además del propio efecto lactogénico, dentro de las que destacan su acción hormonal, metabólica, regulación inmune, etc.³

La PRL, codificada por un gen único del cromosoma 6 que contiene un total de 6 exones y 4 intrones, es una hormona peptídica de 199 aminoácidos de 23 kDa perteneciente a la familia de citocinas proteicas con una relativa homología con la hormona de crecimiento (GH) y lactógeno placentario (hPL).³ Esta hormona circula en sangre en tres distintas variantes dependientes de su tamaño: PRL monomérica (23 kDa), PRL dimérica (48-56 kDa) y macroprolactina (compuesta por PRL unida a inmunoglobulinas IgG; >100 kDa), es la PRL monomérica la que cuenta con la mayor actividad biológica.⁴ La segmentación de la PRL de 23 kDa puede generar variantes de PRL más pequeñas como la de 8, 14, 16 y 22 kDa; siendo la variante de 16 kDa, también conocida como inhibina, particularmente reconocida por su acción antiangiogénica.⁶

La PRL es producida en las células lactotropas pertenecientes a la glándula hipófisis y es liberada con un ciclo circadiano con mayor liberación durante el sueño y menor durante el estado de despierto.¹⁰ Aun cuando se había descrito desde los años 50's que la PRL se encontraba regulada principalmente de forma inhibitoria, no fue sino hasta 1970 en que se descubrió que los agonistas de dopamina disminuían el nivel de PRL y 20 años más tarde, en 1990, se identifican por primera vez receptores de dopamina presentes en la hipófisis.⁷ De los distintos tipos de receptores de dopamina, el receptor D2 es el que tiene una relación directa con el eje de la PRL a través de inhibición del flujo de calcio a la célula lactotropa, provocando hiperpolarización y disminución en la secreción.⁸ Así mismo, se ha descrito que la propia PRL cumple un papel regulador en la síntesis y secreción de dopamina a través de una retroalimentación en “asa corta”, evidenciando que la producción basal de dopamina por las células del hipotálamo está regulada principalmente por la concentración sérica de PRL.⁹ Otros factores que inhiben su síntesis y liberación son GABA y somatostatina; mientras aquellas hormonas consideradas secretoras con TRH (hormona liberadora de tiotropina), opioides endógenos, oxitocina, serotonina, vasopresina, VIP (péptido intestinal vasoactivo), etc.¹⁰

El receptor de la PRL (PRLR), perteneciente a la superfamilia de receptores de citocinas, es codificado por un gen en el cromosoma 5 y está compuesto por un dominio extracelular (que contiene dos puentes disulfuro), un único dominio transmembrana y un dominio intracelular traductor de señal (que contiene dos regiones altamente conservadas - Box 1 y Box 2). En la superficie de la membrana celular de la célula blanco se encuentran heterodímeros de PRLR los cuales sufren un cambio conformacional al interactuar con su ligando (PRL), activando muchas cinasas intracelulares, dentro de las cuales se encuentra JAK-2, Src, PI3K/AKT y MAPK3.³

El rol principal de la PRL es promover la síntesis de leche y mantener la lactancia postparto a través a una estimulación de la glándula mamaria junto con otras hormonas como el estradiol, progesterona, lactógeno placentario, insulina y cortisol. Su segunda acción con mayor relevancia en el ser humano es su influencia sobre el eje gonadal a través de la inhibición de la secreción de GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas), condicionando hipogonadismo hipogonadotrópico; así

como a través de la disminución de la sensibilidad de las gónadas a las hormonas FSH (hormona foliculoestimulante) y LH (hormona luteinizante).¹¹

Hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia se define como el aumento de PRL sérica por cualquier causa. Si bien, típicamente se ha descrito a la hiperprolactinemia por un valor >20-25 ng/mL, es importante considerar que el nivel de PRL puede orientar desde un inicio hacia una etiología específica.¹²

Las causas de hiperprolactinemia pueden ser divididas en causas fisiológicas inducidas por medicamentos o patológicas. Dentro de las causas fisiológicas, podemos encontrar el embarazo, la ovulación, el estrés, ejercicio o estimulación del pezón; por otro lado, dentro de las causas farmacológicas, encontramos como las causas más comunes a medicamentos que, en su mayoría, intervienen en el metabolismo de la dopamina, antagonizando su acción, como lo son los antipsicóticos, neurolépticos, antidepresivos y antieméticos; finalmente, dentro de las causas patológicas podemos encontrar aquellas causas que aumenten directamente la producción de PRL como puede ser un adenoma de hipófisis secretor de PRL (prolactinoma) o bien hipotiroidismo, escenario en el que la TRH ejerce un potente estímulo para su secreción. Podemos también encontrar causas que comprometan la llegada de dopamina a las células lactotropas, comprometiendo la vía dopaminérgica a través de un efecto conocido como “efecto de tallo”, pudiendo enumerar lesiones sellares como adenomas hipofisarios, o bien otro tipo de patologías no endocrinas como la cirrosis hepática, falla renal y hasta convulsiones.¹¹

Dentro de las causas no fisiológicas, la hiperprolactinemia por uso de medicamentos es la etiología más común, la PRL suele encontrarse en rangos < 100 ng/mL. Por otro lado, la presencia de un prolactinoma, el cual representa el 40% de todas las hiperprolactinemias, puede inferirse por niveles de PRL séricos mayores a 100 ng/mL ya que >75% de estos tumores se presentan con niveles por arriba de este punto de corte. Característicamente, los niveles de PRL tienen una relación directamente proporcional con el tamaño del tumor, describiéndose que, si se rebasa un nivel de PRL de 250 ng/mL, se puede inferir un tamaño de por lo menos 10 mm, mientras que si dicho valor es mayor a 1,000 pg/mL, podríamos esperar un tamaño tumoral mayor a 4 cm.¹³ Existen algunas situaciones que pueden hacernos dudar de estar evaluando correctamente el nivel de PRL. En pacientes con hiperprolactinemia asintomática, puede tratarse de interferencia por macroprolactina (PRL biológicamente menos activa que la PRL monomérica), para lo cual se puede hacer uso de la medición de PRL después de la precipitación con polietilenglicol, procedimiento que permite identificar la presencia de macroprolactinemia. La otra situación donde debe hacerse una consideración especial en cuanto al nivel de PRL es cuando existe discrepancia entre los valores séricos de PRL y la presencia de un tumor hipofisario grande, en cuyo caso se puede realizar un procedimiento conocido como dilución seriada, a través del cual se puede descartar el artefacto que provoca los falsos niveles disminuidos de PRL conocido como “efecto gancho” (hook effect), alteración posible por las características propias del ensayo utilizado para la medición sérica de PRL.¹⁴

Síndrome metabólico

Definición

El síndrome metabólico es un conjunto anormalidades metabólicas que, individualmente, cada componente de dicho síndrome es considerado como factor riesgo cardiovascular.¹⁶ Además, tiene relevancia el hecho de que, la prevalencia de estos factores de riesgo cardiovascular en conjunto, es mayor a la prevalencia de cada factor de riesgo de forma individual; y de que la presencia de este

síndrome duplica la posibilidad de desarrollar enfermedad cardiovascular en los próximos 5 años, así como que confiere un incremento de 5 veces el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2.²⁰ Este síndrome ha recibido muchos nombres durante la historia, siendo llamado “síndrome de resistencia a la insulina”, “síndrome X”, “cuarteto de la muerte”, etc.¹⁵ Así mismo, múltiples asociaciones han tratado de definir este síndrome. El primer intento de definición fue realizado por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1998 en un artículo cuyo propósito principal era el definir la diabetes mellitus, donde se destacaba que existía un grupo de enfermedades que predisponían a los pacientes a padecer diabetes y enfermedad cardiovascular a largo plazo; por lo anterior es que esta primer definición incluía como pilar de este síndrome a la presencia de intolerancia a carbohidratos, diabetes o bien, la simple presencia de resistencia a la insulina (obtenido a través de la realización de un clamp hiperinsulinémico-euglucémico), en conjunto con aumento de la presión arterial, aumento de triglicéridos, obesidad central y microalbuminuria.¹⁷ Posteriormente, en 1999 el Grupo Europeo para el estudio de la resistencia a la insulina, publica criterios para la definición del síndrome metabólico donde, igual a la OMS, considera como punto cardinal la presencia de resistencia a la insulina, definida por la presencia de concentraciones séricas de insulina por encima del percentil 75 de la población general.¹⁸ El requerimiento de estudios complejos para la definición de resistencia a la insulina volvió a estas dos definiciones para Síndrome metabólico poco prácticas y aceptadas a nivel mundial¹⁵, por lo que para 2001 el Panel de expertos en la detección, evaluación y tratamiento de hipercolesterolemia en adultos (ATP III), en un artículo dedicado hacia el abordaje y tratamiento de hipercolesterolemia, propone una nueva definición dentro de un apartado titulado “Beneficios más allá de la disminución del LDL: el síndrome metabólico como un objetivo secundario de tratamiento”, donde, además de ofrecer nuevos criterios para su definición, propone estrategias para tratar las causas de dicho síndrome; en estos nuevos criterios se mantienen los criterios de hipertensión, hipertrigliceridemia y obesidad central, se agregan los niveles de HDL, se excluye la resistencia a la insulina y se agrega como criterio la glucosa alterada en ayuno (definida en ese entonces como una glucosa > 110 mg/dL).¹⁹ Estos últimos criterios fueron mayormente adoptados por su practicidad.¹⁵ Finalmente, en 2009, un grupo de organizaciones entre las que destacan la ADA y la NHLBI, publican un artículo donde otorgan una nueva definición con el fin de “armonizar” los criterios para su definición; en estos destacada que, además de mantener los criterios de la ATP III (hipertensión, hipertrigliceridemia, bajos niveles de HDL, obesidad central y aumento de la glucosa en ayuno, definida inicialmente por un valor >110 mg/dL y cambiada posteriormente a >100 mg/dL por la redefinición de la ADA), toma en cuenta dos factores más interesantes: 1) de encontrarse con tratamiento para disminuir triglicéridos, aumentar HDL, disminuir de peso, disminuir glucosa o tratar la hipertensión, estos pueden tomarse en cuenta para la definición, y 2) define a la obesidad central acorde a la circunferencia abdominal específica para cada país/región.²⁰

El Síndrome metabólico en México

La prevalencia del síndrome metabólico a nivel mundial oscila entre 20-25%, prevalencia que ha sufrido un incremento considerable con el aumento gradual y constante de obesidad, diabetes e hipertensión. Por otro lado, en México, un metaanálisis del 2018 que incluyó 15 estudios con reportes de prevalencia en México de entre 2004 a 2016 basados en los criterios tanto de la ATP III (12 estudios), de la OMS (3 estudios) y AHA/NHLBI (3 estudios) y por la IDF (5 estudios), encontrando una prevalencia combinada entre todos los criterios de 41%, con un rango de frecuencia de entre 31-54% dependiendo de los criterios utilizados (54% por IFDI, 48% por AHA/NHLBI, 36% por ATP III y 31% por OMS), siendo el bajo HDL (<40 mg/dL en hombre y <50 mg/dL en mujeres) el componente más prevalente presente en hasta 53% de los pacientes, seguido por la obesidad abdominal

(circunferencia abdominal > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres) por presentarse en 48% de los pacientes, aumento de triglicéridos en 47.5%.⁴²

Por otro lado, en 2022 se reportó en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de México la prevalencia de los siguientes componentes del síndrome metabólico: 1) disglucemia en un total de 40.4% (22.1% de prediabetes y 18.3% de diabetes), aumento de IMC>25 en un 75.2% (38.6% con sobrepeso y 36.9% con obesidad), hipertensión en 15.9% y aumento en conjunto de colesterol y triglicéridos en 30.6% de la población.^{43, 44, 45}

Alteraciones metabólicas asociadas a la hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia ha sido asociada a distintos componentes del síndrome metabólico desde los años 70s, década en que se empezó a asociar la presencia de hiperprolactinemia con aumento de peso²¹. Mucho se ha investigado y poco se ha dilucidado sobre la fisiología del síndrome metabólico, existen múltiples factores que pueden desencadenar los distintos componentes de esta entidad. Si bien, la PRL no es el candidato perfecto para considerarse como desencadenante, el aumento en su concentración se ha encontrado asociado a múltiples alteraciones metabólicas, entre las que destacan algunos de los componentes del síndrome metabólico. Existen ya algunos mecanismos propuestos por los cuales la hiperprolactinemia puede encontrarse implicado en el desarrollo de este síndrome, entre los que destacan: 1) a través de su acción directa por el PRLR, 2) indirectamente a través de hipogonadismo, 3) cosecreción con otras hormonas hipofisarias (GH, TSH, ACTH), y 4) por la disminución del tono dopaminérgico.²²

Obesidad e hiperprolactinemia

En 1991, el departamento de endocrinología y neurocirugía del Hospital Universitario de Utrecht, Países Bajos, destacó por primera vez la asociación entre el aumento de peso y la hiperprolactinemia, describiendo una población de 47 pacientes con prolactinoma (36 pacientes con microprolactinoma y 11 con macroprolactinoma) con un índice de masa corporal promedio de 27.3 ± 0.6 k/m², detallando además que en aquellos pacientes en quienes se pudo indagar sobre antecedentes de peso, el 64% refería un aumento de entre 11.8 ± 2 kg; describiendo no solo la asociación entre ambos factores, sino que, además, se reportó una disminución de $5.5 \pm 1.6\%$ de peso en pacientes con macroprolactinoma tras 6 meses de tratamiento con bromocriptina.²⁵ Dicha asociación ha sido tal, que incluso existen autores que han considerado a la hiperprolactinemia como una causa endocrinológica de obesidad, como lo sugirió el doctor Greenman en un estudio publicado en 1998 donde describió la asociación entre peso e hiperprolactinemia antes y después tratamiento con bromocriptina en quienes observó una mayor disminución de peso en quienes lograban normalizar la PRL sérica.²⁶ Dicha asociación entre la disminución de los niveles de PRL y la disminución en el peso ha sido observada en algunos otros estudios^{7,9} y rechazado por algunos otros autores por su imposibilidad para reproducir el mismo resultado.⁸

Los posibles mecanismos fisiopatológicos envueltos en la ganancia de peso en pacientes con hiperprolactinemia que se han sugerido son: reducción en el tono dopaminérgico (que provoca aumento del apetito), resistencia a la leptina, disminución en niveles de adiponectina, incremento de la presión hipotalámica e hipogonadismo.¹³

Glucosa e hiperprolactinemia

Así mismo, se ha descrito asociación entre la hiperprolactinemia y alteraciones en la glucosa. Existen reportes desde los años 70s donde se describe que, si bien los pacientes con hiperprolactinemia cuenta con una glucosa en ayunas normal, tras la administración de 100 gr de glucosa como parte

de una curva de tolerancia a la glucosa, tanto la glucosa como la insulina alcanzan niveles séricos más altos, en comparación con pacientes sin hiperprolactinemia; observación hecha sin encontrar una relación entre los niveles de PRL y el grado de aumento en secreción de insulina.^{31,32} Así mismo, desde los años 90s se ha documentado el efecto trófico que ejerce la PRL sobre las células beta, provocando un aumento en la síntesis y secreción de insulina; esto investigado a través de la hipótesis de que la PRL y el lactógeno placentario, como parte del grupo de hormonas de crecimiento, podían tener un efecto directo en el páncreas, como lo tiene la propia hormona del crecimiento (GH)³³; situación que, como podría esperarse, se sabe que sucede de una forma más importante en pacientes con hiperprolactinemia. Sumado a lo anterior, de igual manera se ha observado que, tras la disminución de los valores séricos de PRL con uso de agonistas dopaminérgicos (bromocriptina), la secreción de insulina posterior a una carga oral de glucosa disminuye y, en consecuencia, mejora la tolerancia a la glucosa, parámetro asociado a un estado de resistencia a la insulina.³²

Lípidos e hiperprolactinemia

Por otro lado, asociado a la hiperprolactinemia, podemos encontrar también alteraciones en el metabolismo de los lípidos, particularmente de un aumento en los niveles séricos de colesterol y triglicéridos.³⁰ Desde la década de 1980, tras la observación de aumento en los niveles de insulina y aumento en la resistencia a la insulina en pacientes con hiperprolactinemia, surgió la hipótesis de que se podrían encontrar alterados los lípidos y, tras realización de análisis estadísticos que analizaron la presencia de alteraciones de los lípidos en pacientes con hiperprolactinemia, se pudo identificar que, en efecto, los niveles altos de PRL se veían acompañados con un aumento en niveles de lípidos, tanto de colesterol como de triglicéridos³⁵; tras lo cual, desde ese entonces, se identificaron alteraciones a nivel de la lipoproteína lipasa, sin embargo no se había logrado dilucidar si dicha alteración era propiamente por elevaciones de PRL o secundaria a alguna otra explicación fisiopatológica.³⁵

No fue sino hasta 2003 en que, finalmente, dicha hipótesis pudo ser comprobada tras el hallazgo de la presencia de algunas isoformas del PRLR presentes en el tejido adiposo a través de los cuales la PRL induce una disminución en la acción de la enzima lipoproteína lipasa (al contrario de como sucede en la glándula mamaria, sitio donde la acción de esta enzima se encuentra aumentada)³⁴, enzima encargada de la hidrólisis de triglicéridos, provocando así la acumulación de quilomicrones y colesterol de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas ricas en triglicéridos.³⁴

Hipertensión e hiperprolactinemia

Desde los años 70's se ha descrito un rol de PRL en el sistema circulatorio y renal, con resultados discordantes en cuanto a su efecto sobre la presión arterial. Mientras que, por ejemplo, la inyección de PRL se ha asociado a retención de agua y sodio en humanos³⁵ y aumento en la presión arterial en conejos³⁶, en ratas se asoció a disminución de las cifras de tensión arterial³⁷. Para 1977 un grupo de doctores alemanes encontraron niveles de PRL hasta cuatro veces más altos en pacientes con hipertensión esencial que en pacientes normotensos.³⁸ Por otro lado, en este mismo año nació la hipótesis de que la PRL podría contar con un rol en el desarrollo preeclampsia pues se encontró que esta hormona se encontraba elevada en el líquido amniótico de mujeres con este diagnóstico³⁹, sin embargo, más tarde se identificó que la PRL encontrada en este líquido era un tipo de PRL con menor peso molecular (16 kDa), isoforma sintetizada en células de decidua y que actualmente se ha asociado a defectos en angiogénesis (componente de la fisiopatología de la preeclampsia)⁴⁰ y en la vasodilatación a través de disminución de producción de óxido nítrico⁴¹.

Planteamiento del problema

Existe evidencia de que la hiperprolactinemia se encuentra asociada a todos los componentes del síndrome metabólico, sin embargo, se desconoce si esta situación se asocia a un aumento en la prevalencia de síndrome metabólico.

Justificación

La clínica de Prolactinomas cuenta con 350 de pacientes, de los cuales se desconoce si el aumento de prolactina sérica contribuye a la presencia o no de síndrome metabólico, síndrome conocido por su condición de riesgo cardiovascular y su alta prevalencia en México.

Pregunta de investigación

Pregunta principal

1. ¿Cuál es la prevalencia del síndrome metabólico en pacientes atendidos en la clínica de prolactinomas del Hospital de Especialidades CMN SXXI?

Preguntas secundarias

2. ¿La prevalencia de los diferentes componentes del síndrome metabólico es mayor en pacientes recién diagnosticados de prolactinoma que en aquellos con dicho diagnóstico que han logrado normalizar la PRL con tratamiento con CBG?
3. ¿La presencia de hiperprolactinemia se asocia a una mayor prevalencia de glucosa > 100 mg/dL en comparación con la población general?
4. ¿La presencia de hiperprolactinemia se asocia a una mayor prevalencia de hipertensión en comparación con la población general?
5. ¿La presencia de hiperprolactinemia se asocia a una mayor prevalencia de hipertrigliceridemia en comparación con la población general?
6. ¿La presencia de hiperprolactinemia se asocia a una mayor prevalencia de hipoalfalipoproteinemia en comparación con la población general?
7. ¿La presencia de hiperprolactinemia se asocia a una mayor prevalencia de IMC >25 k/m² en comparación con la población general?

Hipótesis

1. La prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con diagnóstico prolactinoma es mayor en comparación con la prevalencia de dicho síndrome en la población general.
2. Existe una mayor prevalencia de los diferentes componentes del síndrome metabólico en pacientes recién diagnosticados con prolactinoma que en aquellos con dicho diagnóstico que han logrado normalizar la PRL con tratamiento con CBG

3. Existe una mayor prevalencia de glucosa > 100 mg/dL en pacientes con hiperprolactinemia en comparación con la población general.
4. Existe una mayor prevalencia de hipertensión en pacientes con hiperprolactinemia en comparación con la población general.
5. Existe una mayor prevalencia de hipertrigliceridemia en pacientes con hiperprolactinemia en comparación con la población general.
6. Existe una mayor prevalencia de hipoalfalipoproteinemia en pacientes con hiperprolactinemia en comparación con la población general.
7. Existe una mayor prevalencia de índice de masa corporal >25 kg/m² en pacientes con hiperprolactinemia en comparación con la población general.

Objetivos

1. Identificar la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con diagnóstico de prolactinoma pertenecientes a la clínica de prolactinomas del Hospital de Especialidades CMNSXXI.
2. Identificar si la prevalencia de los distintos componentes del síndrome metabólico en pacientes con prolactinoma disminuye tras la normalización de PRL con uso de cabergolina.
3. Identificar si existe una asociación entre la hiperprolactinemia y la presencia de cifras de glucosa > 100 mg/dL.
4. Identificar si existe una asociación entre la hiperprolactinemia y la presencia de hipertensión arterial sistémica.
5. Identificar si existe una asociación entre la hiperprolactinemia y la presencia de hipertrigliceridemia.
6. Identificar si existe una asociación entre la hiperprolactinemia y la presencia de hipoalfalipoproteinemia.
7. Identificar si existe una asociación entre la hiperprolactinemia y la presencia de IMC > 25 kg/m².
8. Establecer si existe un punto de corte en el nivel sérico de PRL a partir del cual la hiperprolactinemia se asocia con aumento en la prevalencia de síndrome metabólico.
9. Identificar si existe un rango de edad de pacientes con hiperprolactinemia en quienes la prevalencia de síndrome metabólico sea mayor.

Diseño del estudio

Por finalidad del estudio: Analítico.

Por la maniobra del investigador: Observacional.

Por el número de mediciones: Transversal.

Por la recolección de datos: Prolectivo.

Por institución: Unicéntrico.

Universo de trabajo: Pacientes del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Clínica de Prolactinomas.

Población blanco: Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de hiperprolactinemia, atendidos en la Clínica de Prolactinomas del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI entre.

Población de estudio Todos los pacientes tratados en la clínica de Prolactinomas del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI con el diagnóstico de prolactinoma.

Tiempo propuesto de estudio: entre los meses de Agosto de 2023 y Febrero de 2024.

Criterios

Criterios de selección

- Pacientes con diagnóstico de prolactinoma que cuenten con por lo menos dos determinaciones de PRL mayores a 100 ng/mL.
- Pacientes que cuenten con un estudio de resonancia que sugiera adenoma hipofisario.
- Pacientes mayores de 18 años.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de prolactinoma en tratamiento con cabergolina.
- Pacientes mayores de 18 años.

Criterios de exclusión

- Pacientes con otras características que puedan provocar alteraciones en la prolactina sérica como el embarazo, hipotiroidismo o el uso de medicamentos.
- Pacientes con adenomas hipofisarios cosecretores.
- Pacientes con diagnóstico de otras enfermedades que puedan provocar alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos como síndrome de ovario poliquístico, síndrome de Cushing y hepatopatía no alcohólica.
- Pacientes con diagnóstico de otras enfermedades que puedan provocar alteraciones en el metabolismo de los lípidos como el hipotiroidismo, síndrome de Cushing o cualquier dislipidemia primaria.
- Pacientes con diagnóstico de otras enfermedades que pueden provocar hipertensión como el síndrome de Cushing, feocromocitoma.

Criterios de eliminación

- Pacientes que durante el seguimiento se diagnostiquen con embarazo.
 - Pacientes que durante el seguimiento debuten con diagnóstico de hipotiroidismo
 - Pacientes que inicien medicamentos asociado a alteraciones de los niveles séricos de prolactina (antipsicóticos, antagonistas de dopamina, etc.).
- Pacientes que durante el seguimiento debuten con alguna enfermedad conocida por provocar alteraciones en los distintos componentes del síndrome metabólico (hipotiroidismo, síndrome de Cushing, síndrome de ovario poliquístico, hepatopatía no alcohólica, feocromocitoma).

Tamaño de la muestra

Fueron incluidos en nuestro estudio pacientes regularmente atendidos por la clínica de prolactinomas considerando un muestreo no probabilístico por conveniencia durante el período de Agosto de 2023 a Enero de 2024.

Variables

Prolactina

Tipo: Cuantitativa continua.

Descripción conceptual: Hormona producida por las células lactotropas de la glándula hipófisis que es liberada con un ciclo circadiano constitutivo el cual es regulado principalmente de forma negativa por la dopamina, cuya finalidad principal es la lactogénesis.

Definición operacional: Cifra de hormona prolactina sérica.

Escala: ng/mL

Fuente de información: Expediente clínico

Hiperprolactinemia

Tipo: Cuantitativa continua.

Descripción conceptual: Aumento de la prolactina sérica.

Definición operacional: Prolactina sérica > 20 ng/mL en hombre o >25 ng/mL en mujeres

Escala: 0= no, 1= sí

Fuente de información: Expediente clínico

Síndrome metabólico

Tipo: Cualitativa dicotómica.

Descripción conceptual: Conjunto anomalías metabólicas que, individualmente, cada componente de dicho síndrome es considerado como factor riesgo cardiovascular.

Definición operacional: presencia de más de dos de las siguientes características o tratamiento para dichos diagnóstico: hipertensión arterial sistémica, hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia, obesidad o disglucemia.

Escala: 0= no, 1= sí

Fuente de información: Expediente clínico

Hipertensión arterial sistémica

Tipo: Cualitativa dicotómica.

Descripción conceptual: Síndrome de etiología múltiple caracterizado por la elevación persistente de las cifras de presión arterial a cifras $\geq 140/90$ mmHg.

Definición operacional: Presión arterial con cifras > 140/90 mmHg

Escala: 0= no, 1= sí

Fuente de información: Expediente clínico

Hipertrigliceridemia

Tipo: Cuantitativa continua.

Descripción conceptual: Aumento de las concentraciones séricas de triglicéridos.

Definición operacional: Triglicéridos séricos > 150 mg/dL.

Escala: 0= no, 1= sí.

Fuente de información: Expediente clínico

Hipoalfalipoproteinemia

Tipo: Cuantitativa continua.

Descripción conceptual: Disminución de las concentraciones séricas de colesterol de alta densidad (HDL).

Definición operacional: HDL <50 mg/dL en mujeres y <40 mg/dL en hombres.

Escala: 0= no, 1= sí.

Fuente de información: Expediente clínico

Disglucemia

Tipo: Cuantitativa continua.

Descripción conceptual: Aumento de las concentraciones séricas de glucosa, glucemia tras carga oral de glucosa o HbA1c, pudiendo encontrarse en rangos de prediabetes o diabetes, acorde a los criterios de la ADA.

Definición operacional: glucosa en ayunas > 120 mg/dL, glucosa tras carga oral de glucosa de 2 hr > 180 mg/dL o HbA1c > 5.7%.

Escala: 0= no, 1= sí.

Fuente de información: Expediente clínico

Obesidad

Tipo: Cualitativa continua.

Descripción conceptual: Patología debida a un aumento anormal y exagerado del peso acorde a la talla (IMC), considerado como actor de riesgo para padecer otras enfermedades.

Definición operacional: IMC > 30 k/m²

Fuente de información: Expediente clínico

Procedimiento generales

De los pacientes subsecuentes de la clínica de Prolactinoma del Hospital de Especialidades de CMN SXXI que acuden a consulta médica, se seleccionaron a aquellos que están en tratamiento con cabergolina.

Al término de la consulta, se invitó a los pacientes a participar en el estudio. En quienes aceptaron se tomaron todos los datos antropométricos y de laboratorio propio para la detección de los distintos componentes del síndrome metabólico.

Se les indicó que se obtendría información de su expediente de la clínica de prolactinomas, la cual será confidencial y solo podrá ser utilizada por lo investigadores involucrados en el estudio.

Se realizó el análisis de los datos obtenidos y reporte de resultados.

Todos los pacientes, además del manejo habitual en la clínica de prolactinomas, fueron orientados y se iniciaron medidas de prevención o tratamiento según se amerite para cada uno de los componentes del síndrome metabólico con le propósito de reducir su riesgo cardiovascular.

Análisis estadístico

El propósito final del estudio es establecer diferencia de proporciones de las prevalencias de los diferentes componentes del síndrome metabólico en pacientes con prolactinoma tratados con cabergolina de acuerdo con su respuesta al tratamiento (prolactina normal y prolactina elevada). Esta prevalencia de los componentes del síndrome metabólico se contrastó con la prevalencia reportada de los componentes del síndrome metabólico en la población mexicana.

Se realizó la descripción de las variables de forma apropiada de acuerdo con sus características con medidas de tendencia central y de dispersión. Mediante un análisis bivariado se buscó la presencia de diferencias, para las variables cualitativas mediante prueba de chi cuadrada y para las variables cuantitativas con una prueba de T de student o U de Mann-Withney. Las variables mostraron diferencia significativa fueron sometidas a un análisis de riesgo.

Recursos

Contamos con los recursos humano suficientes para la realización de este trabajo. No se llevan a cabo procedimiento so estudios diferentes o adicionales a los que se realizan para la atención habitual de los paciente. No se requieren recursos adicionales a los ya existentes.

Factibilidad

El servicio de endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN SXXI cuenta con más de 500 pacientes con prolactinoma y uso de cabergolina ne la clínica de prolactinomas. Dicha clínica cuenta con la infraestructura y los recursos humanos necesarios para la atención de los pacientes con prolactinoma, tanto para la obtención de datos clínicos como bioquímicos. Se cuenta con un equipo multidisciplinario para el abordaje diagnóstico y terapéutico de los pacientes con prolactinoma. .El grupo de investigadores tiene amplia experiencia en el abordaje clínico de pacientes con prolactinoma así como en el ámbito de investigación.

Aspectos éticos

Este protocolo fue sometido a la consideración de los comités locales de Ética e Investigación. El protocolo presente está apegado a los lineamientos establecidos en la Declaración mundial de Helsinki (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica), y el investigador principal garantiza que :

1. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
2. Este protocolo será sometido a evaluación y aprobación por el Comité Local de Investigación y el Comité Local de Ética en Investigación de la UMAE HE CMN Siglo XXI, Dr Bernardo Sepúlveda Gutiérrez del Instituto Mexicano del Seguro Social.
3. Este protocolo será realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
4. Este protocolo guardará la confidencialidad de las personas.
5. Este estudio requerirá carta de consentimiento informado por escrito (Anexo 1).

Este protocolo se apeg a las normas éticas emanadas del Código de Nuremberg, al ser un protocolo que no incluye ningún tipo de experimentación ni prueba alguna, sin embargo los pacientes estrán enterados y se requiere de su consentimiento para el análisis de su información. El protocolo cumple los principios de protección emitidos en el informe Belmont en 1979: **Respeto** de la autonomía de las personas y de cualquier característica que como individuos puedan tener; **Beneficiencia**, se cuida el buen estado de los pacientes y se prevé bajo en principio de no hacer ningún daño, obtener información que eventualmente cause mejoría del propio paciente y los pacientes futuros; **Justicia**, todos los pacientes beneficiarios del IMSS podrían ser incluidos y beneficiados por el resultado de esta investigación. Asimismo se apeg a al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, cuya más reciente reforma data del 02-04-2014, de acuerdo a su artículo 17, este trabajo se considera como de riesgo **mínimo**, ya que además de la somatometría habitual de cada evaluación clínica del paciente, se tomaran sus datos del expediente físico y electrónico de la Institución. El presente protocolo tambien se apeg a la Norma Oficial Mexicana NOM-012-ssa3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos así como a los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.

Riesgo de la investigación: De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, título segundo, capítulo I, artículo 17, esta investigación se considera con riesgo mínimo.

Posibles beneficios: El valor social principal será la detección oportuna de síndrome metabólico, que constituye un incremento de riesgo cardiovascular y permitirá el diagnóstico temprano y referencia al servicio correspondiente. Mientras que el valor científico consiste en acercarnos al conocimiento para comprender de una mejor manera cómo las condiciones de salud que parecen no tener relación, confluyen en fenómenos compartidos.

Balance riesgo/beneficio: el balance se verá inclinado hacia el beneficio, por la detección oportuna de síndrome metabólico asociadas a un tratamiento necesario para una patología específica. El riesgo no se ve incrementado ya que el tratamiento no será modificado por motivo de este estudio.

Confidencialidad: los datos que se recabarán en este estudio serán manejados por medio de clave numérico, sin posibilidad de identificar a cada sujeto del estudio. Los datos que serán vertidos en la base de datos, por contener información confidencial, únicamente podrá ser manejada por el alumno y sus tutores.

La selección de los pacientes será realizada de una forma no probabilística consecutiva entre los pacientes que acuden regularmente a la clínica de Prolactinomas, ninguna variable o característica individual incrementa o reduce significativamente la posibilidad de ser incluido en el protocolo.

Consentimiento informado: al ser una investigación con riesgo mínimo, se requiere la obtención de consentimiento informado para la obtención de datos contenidos en el expediente de los pacientes.

Conflicto de intereses: no existe conflicto de interés dentro del equipo de colaboradores.

Farmacovigilancia

La cabergolina (clave 010.000.1094.00, 010.000.1094.01) es un medicamento dopaminérgico derivado de la ergolina, que se encuentra dentro del cuadro básico de medicamentos del IMSS, con riesgo en el embarazo Categoría B, con efectos adversos reportados como mareo, vértigo, cefalea, náusea, dolor abdominal, somnolencia, hipotensión postural, vómito, astenia y bochornos. Como contraindicaciones se reporta hipersensibilidad al fármaco.

La FDA advierte acerca de la posible presentación de valvulopatía cardíaca con el uso de cabergolina. Recomienda que todos los pacientes deben someterse a una evaluación cardiovascular, incluyendo un ecocardiograma para evaluar la potencial presencia de enfermedad valvular; en caso de detección de valvulopatías, el paciente no debe ser tratado con cabergolina. Se han reportado casos de valvulopatía con cabergolina después de su introducción al mercado; generalmente se reporta con el uso de altas dosis (>2 mg/día) para el tratamiento de enfermedad de Parkinson. También se han reportado casos de valvulopatía en pacientes tratados por hiperprolactinemia. Posterior al inicio de cabergolina, se recomienda la monitorización ecocardiográfica cada 6 a 12 meses o según dicte la clínica por la presencia de signos y síntomas como edema, soplo cardíaco nuevo, disnea o falla cardíaca congestiva. Se recomienda su suspensión en caso de que el ecocardiograma revele una nueva insuficiencia valvular, estenosis valvular o engrosamiento de valvas.

En el caso del presente estudio, no se introducirá un nuevo medicamento a los pacientes, más bien se seleccionará a los pacientes que ya se encuentra en tratamiento con cabergolina por prolactinoma.

Financiamiento

No requiere financiamiento.

Resultados

Se realizó el análisis de un total de 44 pacientes (16 mujeres y 28 hombres) con un promedio de 36.8 años al diagnóstico y 48 años a la fecha en que se realizó dicho análisis. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de prolactinoma, atendidos en la Clínica de Prolactinomas del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, en tratamiento farmacológico. Se definió como control de la enfermedad a la determinación de prolactina sérica normal al momento del análisis; tomando en cuenta esta definición, del total de 44 pacientes, se encontraron 19 pacientes en control y 25 fuera de control.

Acorde a los criterios armonizados en 2009 por organizaciones como la ADA y la NHLBI para el diagnóstico de síndrome metabólico, definido por la presencia de 3 o más de los siguientes

componentes: 1) hipertensión: tensión arterial >130/85 mmHg, 2) disglucemia: glucosa en ayuno > 100 mg/dL o HbA1c >5.7% en dos determinaciones, 3) IMC >25, 4) hipertrigliceridemia: triglicéridos >150 mg/dL, y 5) hipoalfalipoproteinemia: HDL <50 mg/dL en mujeres o <40 mg/dL en hombres, se obtuvo una prevalencia de 54.5% de síndrome metabólico en pacientes con diagnóstico reciente de prolactinoma.

La prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con prolactinoma fue de un 54.4% al diagnóstico y del 77.3% tras el establecimiento del tratamiento, diferencia estadísticamente significativo ($p= 0.027$) (tabla 1). Este incremento se encuentra también al comparar aquellos que no lograron control de los niveles de prolactina (56% vs 80%, $p= 0.021$). Así como en aquellos pacientes que sí lograron control de los niveles de prolactina (52.5% vs 73.7%, $p= 0.628$), (tabla 2).

Al momento del diagnóstico, se encontró una prevalencia de hipertensión en 9.1%, disglucemia en 52.7%, IM>25 en 61.4%, hipertrigliceridemia en 65.9% e hipoalfalipoproteinemia en 54.5% (tabla 1).

Finalmente, resulta llamativo que el análisis de prevalencias tras el establecimiento del tratamiento comparado con prevalencias al diagnóstico, se acompaña de aumento de todos los componentes del síndrome, dato que se repite tanto en pacientes que lograron control de niveles de prolactinemia, como en pacientes que no, siendo significativamente estadístico únicamente en la prevalencia de IMC>25 de la población que logró control bioquímico (73.7% vs 94.7%, $p=0.01$), así como en la prevalencia de síndrome metabólico de la población que no logró control bioquímico, previamente descrito (56% vs 80%, $p= 0.021$) (tabla 2).

Discusión

Encontramos una mayor prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con prolactinoma de reciente diagnóstico comparado con la población general Mexicana (54.5% vs 44%), así como en aquellos en quienes ya se ha iniciado tratamiento (77.3% vs 44%)⁴², concordando con un aumento en la prevalencia de disglucemia, hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia, comparados con la población general.^{43, 44, 45}

Distintos estudios han asociado las cifras de prolactina elevada con aumento de peso, tensión arterial y alteraciones bioquímicas del metabolismo de carbohidratos y lípidos^{21, 22, 26, 32, 34, 36}, sin embargo, en nuestro análisis, el IMC y la tensión arterial no se correlacionaron positivamente con la prolactinemia, como sí lo hicieron los componentes bioquímicos del síndrome metabólico. Si bien los mecanismos por los cuales la prolactinemia se asocia a aumento en las cifras de glucosa y triglicéridos, y disminución en las cifras de colesterol HDL, son poco conocidos y no fueron el motivo de análisis de nuestro estudio, nuestros resultados demuestran evidencia del aumento en la prevalencia de estos tres componentes en pacientes con hiperprolactinemia comparados con la población general, situación que puede haber contribuido positivamente al aumento en el diagnóstico de síndrome metabólico en dicha población.

Tomando en cuenta los reportes de los estudios que asocian la hiperprolactinemia con los distintos componentes del síndrome metabólico, parecía sensato pensar que dichas alteraciones patológicas podrían mejorar tras la normalización o disminución de los niveles de PRL sérico, como si lo han demostrado otros estudios³⁰; sin embargo, contrario a lo que planteamos como posibilidades en nuestra hipótesis, se observó un aumento número en la prevalencia de los distintos componentes del síndrome metabólico en pacientes tratados con análogo de dopamina, aún en el grupo de

pacientes que lograron normalización de la prolactinemia, excepto en el caso de los niveles de triglicéridos, metabolito que disminuyó de forma no significativa tras la normalización de los niveles de PRL. La mayor edad, que es una variable frecuentemente asociada a prevalencias más elevadas del síndrome metabólico o de sus factores, no fue significativamente diferente en nuestro análisis. Lo anterior nos obliga a pensar en posibles sesgos que hayan contribuido a dichos resultados, dentro de los cuales encontramos como primera posibilidad sesgo de selección, ya que podemos destacar la existencia de casos difíciles, resistentes a tratamiento o con cantidades sorprendentemente elevadas y tumores notablemente grandes. En nuestra unidad, por tratarse de un hospital de referencia, destaca el hecho de que la población para nuestro análisis resultó predominantemente de varones (dato que concuerda con el hecho de que en este género suele ser mayor el tamaño tumoral y la concentración sérica de PRL), mientras que la mayoría de la población con prolactinoma mujeres, con relación 10:1; por otro lado, podríamos también suponer otra la existencia de otras variables que provoquen la aparición de los distintos componentes del síndrome metabólico, como el hipogonadismo; dicho lo anterior, consideramos que podría ser incorrecto generalizar los resultados de nuestra población hacia el resto de pacientes con el diagnóstico de prolactinoma. Así mismo, debemos aceptar que el tamaño de muestra de nuestro análisis resulta pequeño, lo que posiblemente dificulta su capacidad de obtener relevancia estadística.

Anexos

Tabla1. Prevalencia del síndrome metabólico y sus distintos componentes al diagnóstico y prevalencia después del tratamiento

n=44	Prevalencia al diagnóstico % (n)	Prevalencia después del tratamiento % (n)	p (chi ²)
Síndrome metabólico	54.5 (24)	77.3 (34)	0.027
Hipertensión arterial	9.1 (4)	31.8 (14)	0.088
Disglucemia	52.7 (23)	59.1 (26)	0.82
IMC > 25	61.4 (27)	93.2 (41)	0.32
Hipertrigliceridemia	65.9 (29)	63.6 (28)	0.07
Hipoalfalipoproteinemia	54.5 (24)	72.7 (32)	0.06

Tabla 2. Prevalencia del síndrome metabólico y sus distintos componentes en pacientes controlados y no controlados.

	Controlados (n=19)			No controlados (n=25)		
	Prevalencia al diagnóstico % (n)	Prevalencia después del tratamiento % (n)	p (chi ²)	Prevalencia al diagnóstico % (n)	Prevalencia después del tratamiento % (n)	p (chi ²)
Edad	39.1 ± 13.3	48.2 ± 14	0.228	35.1 ± 13.7	47.2 ± 15.9	0.173
Síndrome metabólico	52.6 (10)	73.7 (14)	0.628	56 (14)	80 (20)	0.021
Hipertensión arterial	10.5 (2)	42.1 (8)	0.161	8 (2)	24 (6)	0.43
Disglucemia	52.6 (10)	52.6 (10)	0.98	52 (13)	64 (16)	0.069
IMC > 25	73.7 (14)	94.7 (18)	0.01	52 (13)	92 (23)	0.22
Hipertriglicer idemia	57.9 (11)	52.6 (10)	0.07	72 (18)	72 (18)	0.066
Hipoalfalipo proteinemia	57.9 (11)	79.8 (15)	0.18	52 (13)	68 (7)	0.28

Referencias

1. Stricker P, Grueter F. Action du lobe anterior de l'hypophyse sur la montee laiteuse. C.R. Soc. Biol. Paris 1928;99:1978-80.
2. Riddle O, Bates RW, Dykshorn SW. The preparation, identification and assay of prolactin – a hormone of the anterior pituitary. Am J Physiol 1933;105:191-216.
3. Saleem, M., Martin, H., & Coates, P. (2018). Prolactin Biology and Laboratory Measurement: An Update on Physiology and Current Analytical Issues. The Clinical biochemist. Reviews, 39(1), 3–16.
4. Melmed S, Koenig R, Rosen C, Auchus R, Goldfine A. Williams Textbook Of Endocrinology. 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
5. Horseman ND, Yu-Lee LY. Transcriptional regulation by the helix bundle peptide hormones: growth hormone, prolactin, and hematopoietic cytokines. Endocr Rev 1994;15:627-49.
6. Clapp C, Aranda J, González C, Jeziorski MC, Martínez de la Escalera G. Vasoinhibins: endogenous regulators of angiogenesis and vascular function. Trends Endocrinol Metab 2006;17:301-7.
7. Grattan DR. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The hypothalamo-prolactin axis. J Endocrinol. 2015;226(2):T101-T122. doi:10.1530/JOE-15-0213
8. Gregerson KA, Golesorkhi N, Chuknyiska R. Stimulation of prolactin release by dopamine withdrawal: role of membrane hyperpolarization. Am J Physiol. 1994;267(5 Pt 1):E781-E788. doi:10.1152/ajpendo.1994.267.5.E781
9. Hökfelt T, Fuxe K. Effects of prolactin and ergot alkaloids on the tubero-infundibular dopamine (DA) neurons. Neuroendocrinology. 1972;9(2):100-122. doi:10.1159/000122042
10. Samperi, I., Lithgow, K., & Karavitaki, N. (2019). Hyperprolactinaemia. Journal of clinical medicine, 8(12), 2203. <https://doi.org/10.3390/jcm8122203>
11. Saleem, M., Martin, H., & Coates, P. (2018). Prolactin Biology and Laboratory Measurement: An Update on Physiology and Current Analytical Issues. The Clinical biochemist. Reviews, 39(1), 3–16.
12. Bernard, V., Young, J., & Binart, N. (2019). Prolactin - a pleiotropic factor in health and disease. Nature reviews. Endocrinology, 15(6), 356–365. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0194-6>.
13. Vilar, L., Vilar, C. F., Lyra, R., & Freitas, M. (2019). Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia. Neuroendocrinology, 109(1), 7–19. <https://doi.org/10.1159/000499694>.
14. Melmed, S., Casanueva, F. F., Hoffman, A. R., Kleinberg, D. L., Montori, V. M., Schlechte, J. A., Wass, J. A., & Endocrine Society (2011). Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 96(2), 273–288. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>.
15. Rochlani, Y., Pothineni, N. V., Kovelamudi, S., & Mehta, J. L. (2017). Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. Therapeutic advances in cardiovascular disease, 11(8), 215–225. <https://doi.org/10.1177/1753944717711379>.

16. Eckel, R. H., Grundy, S. M., & Zimmet, P. Z. (2005). The metabolic syndrome. *Lancet* (London, England), 365(9468), 1415–1428. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66378-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66378-7).
17. Alberti, K. G., & Zimmet, P. Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 15(7), 539–553. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199807\)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S)
18. Balkau, B., & Charles, M. A. (1999). Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 16(5), 442–443. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.1999.00059.x>
19. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2001). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 285(19), 2486–2497. <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
20. Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Fruchart, J. C., James, W. P., Loria, C. M., Smith, S. C., Jr, International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, & International Association for the Study of Obesity (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120(16), 1640–1645. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
21. Lachelin, G. C., Abu-fadil, S., & Yen, S. S. (1977). Functional delineation of hyperprolactinemic-amenorrhea. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 44(6), 1163–1174. <https://doi.org/10.1210/jcem-44-6-1163>
22. Andersen, M., & Glintborg, D. (2018). Metabolic Syndrome in Hyperprolactinemia. *Frontiers of hormone research*, 49, 29–47. <https://doi.org/10.1159/000486000>
23. Zipser, R. D., Licht, P., & Bern, H. A. (1969). Comparative effects of mammalian prolactin and growth hormone on growth in the toads *Bufo boreas* and *Bufo marinus*. *General and comparative endocrinology*, 13(3), 382–391. [https://doi.org/10.1016/0016-6480\(69\)90260-3](https://doi.org/10.1016/0016-6480(69)90260-3).
24. Licht P. (1967). Interaction of prolactin and gonadotropins on appetite, growth, and tail regeneration in the lizard, *Anolis carolinensis*. *General and comparative endocrinology*, 9(1), 49–63. [https://doi.org/10.1016/0016-6480\(67\)90096-2](https://doi.org/10.1016/0016-6480(67)90096-2).
25. Creemers, L. B., Zelissen, P. M., van 't Verlaat, J. W., & Koppeschaar, H. P. (1991). Prolactinoma and body weight: a retrospective study. *Acta endocrinologica*, 125(4), 392–396. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1250392>.

26. Greenman, Y., Tordjman, K., & Stern, N. (1998). Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. *Clinical endocrinology*, 48(5), 547–553. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00403.x>.
27. Doknic, M., Pekic, S., Zarkovic, M., Medic-Stojanoska, M., Dieguez, C., Casanueva, F., & Popovic, V. (2002). Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinomas treated with bromocriptine. *European journal of endocrinology*, 147(1), 77–84. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1470077>.
28. Delgrange, E., Donckier, J., & Maiter, D. (1999). Hyperprolactinaemia as a reversible cause of weight gain in male patients?. *Clinical endocrinology*, 50(2), 271. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00700.x>
29. Galluzzi, F., Salti, R., Stagi, S., La Cauza, F., & Chiarelli, F. (2005). Reversible weight gain and prolactin levels--long-term follow-up in childhood. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*, 18(9), 921–924. <https://doi.org/10.1515/JPEM.2005.18.9.921>.
30. dos Santos Silva, C. M., Barbosa, F. R., Lima, G. A., Warszawski, L., Fontes, R., Domingues, R. C., & Gadelha, M. R. (2011). BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 19(4), 800–805. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.150>.
31. Tourniaire, J., Pallo, D., Pousset, G., Bizollon, C., & Bachelot, I. (1974). Diminution de la tolérance glucidique et hyperinsulinisme dans l'adénome à prolactine [Diminished glucose tolerance and hyperinsulinism due to prolactin secreting adenoma]. *La Nouvelle presse medicale*, 3(27), 1705–1707.
32. Landgraf, R., Landraf-Leurs, M. M., Weissmann, A., Hörl, R., von Werder, K., & Scriba, P. C. (1977). Prolactin: a diabetogenic hormone. *Diabetologia*, 13(2), 99–104. <https://doi.org/10.1007/BF00745135>.
33. Billestrup, N., & Nielsen, J. H. (1991). The stimulatory effect of growth hormone, prolactin, and placental lactogen on beta-cell proliferation is not mediated by insulin-like growth factor-I. *Endocrinology*, 129(2), 883–888. <https://doi.org/10.1210/endo-129-2-883>.
34. Ling, C., Svensson, L., Odén, B., Weijdegård, B., Edén, B., Edén, S., & Billig, H. (2003). Identification of functional prolactin (PRL) receptor gene expression: PRL inhibits lipoprotein lipase activity in human white adipose tissue. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 88(4), 1804–1808. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021137>.
35. Horrobin, D. F., Lloyd, I. J., Lipton, A., Burstyn, P. G., Durkin, N., & Muiruri, K. L. (1971). Actions of prolactin on human renal function. *Lancet (London, England)*, 2(7720), 352–354. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(71\)90065-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(71)90065-1)
36. Horrobin, D. F., Manku, M. S., & Burstyn, P. G. (1973). Effect of intravenous prolactin infusion on arterial blood pressure in rabbits. *Cardiovascular research*, 7(5), 585–587. <https://doi.org/10.1093/cvr/7.5.585>
37. Bryant, E. E., Douglas, B. H., & Ashburn, A. D. (1973). Circulatory changes following prolactin administration. *American journal of obstetrics and gynecology*, 115(1), 53–57. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(73\)90088-4](https://doi.org/10.1016/0002-9378(73)90088-4)

38. Stumpe, K. O., Kolloch, R., Higuchi, M., Krück, F., & Vetter, H. (1977). Hyperprolactinaemia and antihypertensive effect of bromocriptine in essential hypertension. Identification of abnormal central dopamine control. *Lancet (London, England)*, 2(8031), 211–214. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(77\)92832-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(77)92832-x)
39. Horrobin D. F. (1977). The possible role of prolactin in pre-eclampsia. *Zentralblatt fur Gynakologie*, 99(9), 526–536.
40. Parra, A., & Ramírez-Peredo, J. (2002). The possible role of prolactin in preeclampsia: 2001, a hypothesis revisited a quarter of century later. *Medical hypotheses*, 59(4), 378–384. [https://doi.org/10.1016/s0306-9877\(02\)00124-x](https://doi.org/10.1016/s0306-9877(02)00124-x)
41. González, C., Parra, A., Ramírez-Peredo, J., García, C., Rivera, J. C., Macotela, Y., Aranda, J., Lemini, M., Arias, J., Ibarguengoitia, F., de la Escalera, G. M., & Clapp, C. (2007). Elevated vasoinhibins may contribute to endothelial cell dysfunction and low birth weight in preeclampsia. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 87(10), 1009–1017. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3700662>.
42. Gutiérrez-Solis, A. L., Datta Banik, S., & Méndez-González, R. M. (2018). Prevalence of Metabolic Syndrome in Mexico: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Metabolic syndrome and related disorders*, 16(8), 395–405. <https://doi.org/10.1089/met.2017.0157>
43. Escamilla-Nuñez, M. C., Castro-Porras, L., Romero-Martinez, M., Zárate-Rojas, E., & Rojas-Martínez, R. (2023). Detección, Diagnóstico Previo y tratamiento de enfermedades crónicas no transmisibles en Adultos Mexicanos. *ENSANUT 2022. Salud Pública de México*, 65. <https://doi.org/10.21149/14726>
44. Basto-Abreu, A., López-Olmedo, N., Rojas-Martínez, R., Aguilar-Salinas, C. A., Moreno-Banda, G. L., Carnalla, M., Rivera, J. A., Romero-Martinez, M., Barquera, S., & Barrientos-Gutiérrez, T. (2023). Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: ENSANUT 2022. *Salud Pública de México*, 65. <https://doi.org/10.21149/14832>
45. Campos-Nonato, I., Galván-Valencia, Ó., Hernández-Barrera, L., Oviedo-Solís, C., & Barquera, S. (2023). Prevalencia de obesidad y factores de Riesgo Asociados en Adultos Mexicanos: Resultados de la ensanut 2022. *Salud Pública de México*, 65. <https://doi.org/10.21149/14809>