



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PACIENTES CON
HIPERPROLACTINEMIA EN UN CENTRO HOSPITALARIO DE
REFERENCIA DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A:

JUAN ROSAS SAUCEDO



DIRECTOR DE TESIS:

**DR. DANIEL CUEVAS RAMOS
CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX
FEBRERO 2017**

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PACIENTES CON HIPERPROLACTINEMIA EN UN CENTRO
HOSPITALARIO DE REFERENCIA DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN



Dr. Daniel Cuevas Ramos

Director de Tesis

Adscrito del departamento de Endocrinología y Metabolismo
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Francisco Javier Gómez Pérez

Jefe del departamento de Endocrinología y Metabolismo
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Jefe de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán



INCMNSZ

INSTITUTO NACIONAL

DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Índice de contenido

Capítulo I.

Marco teórico	4
La glándula hipófisis	4
Formación embrionaria. Bolsa de Rathke	5
Desarrollo de adenohipófisis	6
Diferenciación celular	6
La diferenciación del lactotrofo	7
Prolactina	7
Factores inhibitorios de prolactina	8
Factores liberadores de prolactina	9
Acciones de prolactina	11
Medición de prolactina	12
Efecto hook	13
Macroprolactina	13
Fisiología de la prolactina	13
Hiperprolactinemia	14

Capítulo II.

Definición del problema	18
Pregunta de investigación	19
Objetivo primario	20
Objetivos secundarios	20
Material y métodos	21

Capítulo III.

Resultados	23
------------	----

Capítulo IV.

Discusión	27
Conclusión	29

Referencias	30
-------------	----

Índice de tablas

Tabla 1. Causas de hiperprolactinemia	25
Tabla 2. Manifestaciones clínicas	25
Tabla 3. Nivel inicial de prolactina por diagnóstico	25

Índice de figuras

Figura 1. Nivel inicial de prolactina por diagnóstico	26
--	----

Marco Teórico

La Glándula Hipófisis

Se le han atribuido a la glándula hipófisis múltiples papeles por los diferentes anatomistas a lo largo de la historia de la humanidad; entre ellos ser la fuente flemática que drenaba del cerebro a la nariz o el sitio del alma. No fue sino hasta los comienzos del siglo XX que se reconocieron algunas de sus funciones endócrinas y a partir de entonces la caracterización de las hormonas, su aislamiento y la definición de su estructura.

La hipófisis adulta está compuesta por tres lóbulos; el anterior y el medio que comparten un origen embrionario en el ectodermo y el lóbulo posterior que es una extensión del diencéfalo ventral. El lóbulo medio es un tejido relativamente homogéneo que contiene únicamente células melanotrópicas productoras de α -melanotropina; el lóbulo posterior o neurohipófisis está constituido en su mayoría por proyecciones axonales provenientes del hipotálamo que secretan vasopresina y oxitocina, así como células de sostén conocidas como pituicitos o células foliculoestelares. El lóbulo anterior tiene una estructura más compleja, conteniendo cinco líneas celulares productoras y secretoras de diferentes hormonas; estas líneas celulares son el corticotropo que produce corticotropina (ACTH), gonadotropo productor de hormona luteinizante (LH) y estimulante del folículo (FSH), somatotropo productor de hormona del crecimiento (GH), tirotropo productor de hormona estimulante de tiroides (TSH) y el lactotropo productor de prolactina (PRL); además en este lóbulo también se encuentran células de sostén. En el

humano, el lóbulo medio presenta regresión a partir de la 15ª semana de gestación y se encuentra ausente en los adultos(1,2).

Formación Embrionaria. Bolsa de Rathke

La porción glandular de la hipófisis deriva del segmento más anterior del ectodermo superficial en la línea media, la cresta neural. Durante las etapas tempranas del desarrollo, la cresta neural anterior se desplaza de forma ventral y termina ocupando la zona facial inferior y oral. Posteriormente la porción media del ectodermo oral forma una invaginación, conocida como la bolsa de Rathke, que se mantiene en estrecho contacto con el diencéfalo. Posteriormente, esta invaginación forma una glándula cerrada a través de disrupción por apoptosis del tejido epitelial que la une al ectodermo oral(3).

Existen múltiples factores de transcripción esenciales para que este proceso de invaginación y separación del ectodermo se lleve a cabo. Entre los factores más tempranos encargados de la regulación de este proceso se encuentran los factores de homeobox hipofisaria Pitx1 y Pitx2. Posteriormente se encuentra la expresión de otros factores de transcripción de homeodominio Lhx3 y Lhx4, que son tanto dependientes como mediadores de las acciones de los factores Pitx, y que sus deficiencias llevan a deficiencias hormonales hipofisarias combinadas (DHHC) además de malformaciones de cabeza y cuello. Otro factor importante en el desarrollo es el factor de homeodominio Hesx1, que a pesar de tener un efecto transitorio en la embriogénesis temprana y desaparecer a partir de la semana 12.5 de gestación, alteraciones en su función pueden llevar a consecuencias importantes como displasias septo-ópticas además de DHHC(2).

Desarrollo de Adenohipófisis

La primera señal de desarrollo glandular se observa en la porción más ventro-rostral del primordio glandular donde la capa de células epiteliales empiezan a tomar una apariencia mesenquimatosa y aparentemente desorganizada. Este proceso parece ser dependiente del factor de transcripción de homeodominio Profeta de Pit (Prop1), el cual es expresado de forma transitoria entre las semanas 10.5 a 14.5 de gestación. Además, este factor de transcripción se requiere para la activación del gene de transcripción de *Pit1* encargado de la diferenciación de las líneas de somatotropo, lactotropo y tirotrópo; por lo que deficiencia en cualquiera de estos dos resulta en deficiencia de estas líneas celulares(1,2).

Diferenciación Celular

La diferenciación celular se lleva a cabo durante fases tempranas del desarrollo hipofisario. Debido a que los factores de transcripción que marcan la diferenciación terminal son expresados 12-24 horas antes del gen de la hormona blanco, ha sido de poca utilidad para identificar los progenitores multivalentes de la hipófisis. Sin embargo, los estudios realizados en modelos animales con deficiencias de los factores de transcripción previamente descritos, apoyan el modelo de precursores comunes para diferentes líneas celulares(1,4).

La Diferenciación del Lactotrofo

A pesar de que el lactotrofo parece estar especificado de manera temprana por la acción de Pit1, la expresión de PRL se regula al alza en el periodo post natal. Una señal crítica para la función del lactotrofo y la expresión de PRL está dada por los estrógenos a través de su receptor (ER) que actúan de manera sinérgica con Pit1 sobre el gene *Prl*. Otros factores involucrados en la expresión de PRL son los factores Ets, que integran la vía de señalización Ras-MAPK, los factores Pitx y c/EBP α (5).

Además de la fuerte activación del lactotrofo mediada por estrógenos, su función y la expresión de *Prl* están sujetas a una acción negativa constante por la dopamina hipotalámica. En el promotor de *Prl* la represión de dopamina puede estar mediada en parte por el factor represor de Ets (ERF). La acción represora de la dopamina está mediada a través del receptor de dopamina D2 (D2R). El balance entre la acción inhibitoria de la dopamina y la acción estimuladora de los estrógenos en la proliferación de estas células sirve en parte para controlar el tamaño de la población del lactotrofo, pero también para controlar el desarrollo de adenomas del mismo sitio(1,3).

Prolactina

La prolactina es una hormona descubierta hace cerca de 90 años que se encarga de estimular la proliferación y diferenciación de las células mamarias requeridas para la lactancia. La prolactina está codificada por un gen único, *PRL*, que se encuentra conservado en todos los animales vertebrados y en los humanos está localizado en el cromosoma 6. Este gen consta de 5 exones, 4 intrones y un exón no codificante(1-3).

La prolactina proviene de una pro-hormona, pre-prolactina, que sufre una escisión de un péptido señal de 28 aminoácidos para convertirse en la hormona madura de 23kDa y 199 aminoácidos. La prolactina tiene una homología estructural con la hormona de crecimiento y el lactógeno placentario, compartiendo una estructura tridimensional de cuatro alfa hélices antiparalelas(1–3).

Además de la prolactina monomérica de 23 kDa, existen otras dos grandes formas de la proteína en la circulación. Se les conoce como macroprolactina y son unos complejos de gran masa molecular (>100 kDa) compuestos por prolactina de 23 kDa y autoanticuerpos IgG; sin embargo, estas formas de prolactina poseen una actividad biológica mínima *in vivo* y ninguna función patológica. Existen además otras variantes de prolactina de 14 kDa, 16 kDa y 22 kDa generadas de escisión proteolítica de la proteína original de 23 kDa(1–3).

Factores Inhibitorios de Prolactina

La secreción de la prolactina se encuentra bajo inhibición tónica por la dopamina hipotalámica. En ausencia de esta inhibición, existe un incremento importante en la producción y secreción de prolactina. La dopamina hipotalámica es liberada de las neuronas localizadas en el núcleo arqueado y anterior periventricular hipotalámicos. Las neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares son proyectadas a la zona externa de la eminencia media y son consideradas la mayor fuente de dopamina a la hipófisis anterior. Las neuronas dopaminérgicas tuberohipofisarias también contienen proyecciones hacia la

hipófisis posterior; la adenohipófisis también recibe estímulo dopaminérgico inhibitorio de la neurohipófisis a través de venas portales cortas interconectantes(1–3).

La dopamina es una catecolamina con un núcleo catecol y un grupo amino. Los neurotransmisores catecolaminérgicos comparten una vía de síntesis común, el aminoácido tirosina se metaboliza a dihidroxifenilalanina (DOPA) por una tiroxina hidroxilasa, posteriormente DOPA se descarboxila a dopamina por una descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos. En las neuronas dopaminérgicas no existe mayor metabolismo de la dopamina, sin embargo, en las neuronas noradrenérgicas la dopamina se hidroxila hacia norepinefrina y posteriormente a epinefrina(1–3).

La dopamina se une al receptor tipo 2 de dopamina (D2R) en el lactotrofo hipofisario para inhibir la síntesis y liberación de PRL, así como la proliferación del lactotrofo. D2R es un receptor asociado a proteína G que se asocia a la subunidad $G_{\beta i/o}$ para disminuir la adenilato ciclasa y los niveles de AMPc intracelulares, incrementar el flujo de potasio, inhibir la producción de inositol de fosfato y disminuir la concentración intracelular de calcio. Estas vías de señalización inhiben de forma aguda la secreción de prolactina. Múltiples vías de señalización están involucradas en la inhibición de la proliferación entre las que se encuentran adenilato ciclasa-PKA, MAPK y fosfotirosin fosfatasa, sin embargo los mecanismos no son del todo claros(1–3).

Factores Liberadores de Prolactina

La disponibilidad reducida de dopamina en las células lactotropas causa un incremento en la síntesis y liberación de PRL. No obstante, varios factores hipotalámicos

pueden estimular la secreción de PRL de manera variable. Estos incluyen a la hormona liberadora de tirotrópina (TRH), oxitocina, vasopresina, péptido intestinal vasoactivo (VIP), angiotensina II, neuropéptido Y, galanina, sustancia P, péptido liberador de gastrina, neuromedina B y C, y neurotensina(1–3).

Los receptores de PRL están expresados en todas las neuronas dopaminérgicas que alimentan la hipófisis, estableciendo un asa corta de retroalimentación negativa de la PRL sobre la síntesis de dopamina. Niveles incrementados de PRL incrementan la expresión de la tirosina hidroxilasa que aumenta la expresión de la dopamina y culmina en un descenso de los niveles de PRL. Los factores que incrementan la secreción de prolactina, como los estrógenos y los lactógenos placentarios, eventualmente incrementarán la síntesis y liberación de dopamina. Los estrógenos incrementan la PRL principalmente por disminución de la expresión de los receptores de dopamina en el lactotrofo; a largo plazo el tratamiento con estrógenos disminuye los niveles de tirosina hidroxilasa y el contenido de dopamina en las neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares(1–3).

Múltiples sistemas neurales regulan a las neuronas dopaminérgicas y a los factores inhibidores y liberadores de PRL. Las neuronas tuberoinfundibulares son estimuladas por acetilcolina, glutamato y opioides, y son inhibidas por el estrés, niveles altos de glucocorticoides e histamina. Las neuronas liberadoras de PRL en el núcleo paraventricular son estimuladas por serotonina. Debido a que tanto la hipófisis como el hipotálamo expresan receptores de dopamina, la mayoría de los neurolépticos que inhiben la secreción de dopamina también incrementan los niveles de prolactina(1–3).

Acciones de la Prolactina

Las acciones de la prolactina están mediadas por su receptor transmembranal, que es un miembro de la superfamilia de receptores de citocinas hematopoyéticas. Estos receptores están conformados por una porción extramembranal con dos puentes disulfuro, un dominio transmembranal único y un dominio intracelular encargado de la señalización. El gen que codifica para el receptor de prolactina, se traduce de distintas maneras, dando lugar a múltiples isoformas; todas ellas tienen un dominio extracelular idéntico, pero con diferente tamaño y secuencia de la porción intracelular. En humanos el receptor de prolactina es capaz de unirse a tres ligandos (prolactina, lactógeno placentario y hormona de crecimiento) complicando la determinación de las funciones específicas *in vivo*(6).

El receptor de prolactina transmite su señal a través de proteínas citoplásmicas asociadas. La isoforma larga del receptor de prolactina, actúa a través de múltiples vías, las cuales incluyen a la vía de la proteína cinasa de Janus 2 (JAK2) y su vía de señalización con el transductor de señal y activador de transcripción (Stat); activación de la familia de proto-oncogén Src de tirocina cinasa para proliferación celular sobre todo a nivel mamario; y a través de la vía de fosfatidilinositol cinasa 3 (PI3K)/AKT, la proteína cinasa activada por mitogénesis (MAPK) y las vías de cinasas de serina/treonina. Estas señales inducen una respuesta que culmina en la codificación de proteínas de proliferación y diferenciación celular. Las vías de señalización de las otras isoformas del receptor aún no han sido dilucidadas del todo(6).

La función principal de la prolactina en humanos es la lactancia, sin embargo se han descrito otras funciones de la prolactina como la proliferación de células beta y efectos protectores contra la apoptosis de condrocitos inducida por inflamación. Sin embargo, estas funciones demostradas en modelos animales, no han sido replicadas en humanos(6).

Medición de la Prolactina

Los niveles de prolactina en suero pueden ser medidos por ensayos inmunoradiométricos de dos sitios (IRMA) y quimioluminimétricos (ICMA) utilizando la reacción de la PRL en dos sitios distintos con un anticuerpo de captura inmovilizado y con un anticuerpo marcado. Después de un lavado de los reactantes no usados, la intensidad de señal generada es proporcional a la concentración de PRL en la muestra(1–3).

Debido a la secreción episódica de la PRL, algunas mediciones pueden dar valores discretamente elevados, por lo que la confirmación de estas determinaciones es obligatoria. Varias alteraciones ajenas al eje hipotálamo-hipófisis pueden causar elevaciones moderadas de PRL por lo que se requiere un interrogatorio cuidadoso y una exploración física completa, lo cual en conjunto con estudios de laboratorio que incluyan química sanguínea, pruebas de función tiroidea y prueba de embarazo podrán identificar la mayoría de casos de hiperprolactinemia debida a estas causas. Cuando no existe una causa clara de la hiperprolactinemia después de este análisis, es cuando se considera la realización de un estudio de imagen para descartar una lesión ocupativa hipofisaria(1–3).

Efecto Hook

Este efecto sucede cuando, en presencia de concentraciones de PRL excesivamente altas, hay una saturación de los anticuerpos utilizados en el ensayo de medición impidiendo la unión apropiada de los anticuerpos marcados. Esta situación lleva a una subestimación de la concentración real de PRL. Esta interferencia suele ser más común en pacientes con grandes macroadenomas, por lo que de existir esta sospecha, se deberá realizar la determinación de PRL en suero sin dilución y con dilución 1:100 de la misma muestra para excluir este error de medición(1-4).

Macroprolactina

La macroprolactina (MPRL) es una forma con baja actividad biológica de la PRL que puede encontrarse en una pequeña proporción de la población. La MPRL se trata en realidad de moléculas de PRL unidas a inmunoglobulinas anti-PRL; estas inmunoglobulinas son de subtipo IgG con baja afinidad al receptor. A pesar de ser causa del 10-20% de las hiperprolactinemias, la patogénesis de la macroprolactinemia y la fuente de estos anticuerpos no están del todo claras(7).

El estándar de oro para la detección de la MPRL es la cromatografía por filtración en gel, sin embargo un método mucho más accesible es la precipitación en polietilenglicol. Con este último método, se logra precipitar las formas más grandes de PRL, dejando a las formas monoméricas en el sobrenadante(1-4,7).

Fisiología de la Prolactina

Depuración Metabólica y Tasa de Producción de Prolactina

La tasa de de depuración de la PRL se ha calculado entre 40-46 ml/min/m² con una producción calculada entre 200-536 mcg/día/m². En los pacientes con enfermedad renal crónica, se encontró una reducción en la tasa de depuración del 33% con aumento de la captación hepática(1-4).

Patrones de Secreción Hormonal

La PRL suele tener una secreción pulsátil con un promedio de 13-14 picos al día en pacientes jóvenes con una duración del pico entre 67-76 minutos, con una amplitud media de 3-4 ng/ml y un intervalo entre los pulsos de 93-95 minutos(1-4).

Cambios Relativos a la Edad

Los niveles de PRL están elevados hasta 10 veces en los recién nacidos, con una disminución gradual hasta niveles normales hacia los 3 meses de edad. Los niveles de PRL son mínimos entre los 3 meses y 9 años de edad cuando se empiezan a elevar durante la pubertad a los niveles encontrados en la edad adulta. Los estudios en mujeres postmenopáusicas han mostrado resultados discordantes mostrando disminución gradual en unos y sin cambio en otros. En cuanto a los hombres, se ha encontrado una disminución de la concentración de PRL del 55% en edad avanzada en comparación con jóvenes(1-4).

Hiperprolactinemia

El diagnóstico diferencial en hiperprolactinemia es muy amplio. Entre las causas podemos encontrar enfermedad hipofisaria, hipotalámica, causas neurogénicas, medicamentosas, otras como embarazo, hipotiroidismo, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática avanzada, insuficiencia suprarrenal y causas idiopáticas(8–10).

Causas Hipofisarias

La principal causa hipofisaria de hiperprolactinemia son los prolactinomas. Estos se pueden clasificar de acuerdo a su tamaño, siendo microprolactinomas los menores de 1 cm, macroprolactinomas los mayores o iguales a 1 cm y prolactinomas gigantes aquellos mayores a 4 cm o con más de 2 cm de extensión supraselar. Generalmente la producción de PRL y su concentración sérica suelen tener relación con el tamaño del tumor(8–10).

Otras causas hipofisarias incluyen tumores cosecretores, de los cuales el más común es con GH, silla turca vacía, hipofisitis linfocítica y enfermedad de Cushing(11–13).

Causas Hipotalámicas

Las causas hipotalámicas suelen tener como mecanismo común para el incremento de PRL la compresión del tallo hipofisario, entre otras podemos encontrar a los craneofaringiomas, meningiomas, disgerminomas y tumores no productores. También podemos encontrar causas como sarcoidosis o histiocitosis X, antecedentes de radiación al neuroeje y sección del infundíbulo(8–10).

Causas Medicamentosas

Entre estos, los medicamentos típicamente asociados a la hiperprolactinemia son los antipsicóticos típicos como las fenotiazinas, butirofenonas y tioxantenos, sin embargo algunos atípicos como la risperidona también se asocian a elevación de la PRL. Otros medicamentos comúnmente asociados a elevaciones variables de la PRL incluyen al haloperidol, inhibidores de la monoamino oxidasa, antidepresivos tricíclicos, reserpina, metildopa, metoclopramida, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, verapamilo y drogas de abuso como la cocaína(8–10).

Otras Causas

Otras causas de hiperprolactinemia comprenden las neurogénicas, entre las cuales están las lesiones de la pared torácica, lesiones de la médula espinal y estimulación mamaria. Otras alteraciones comúnmente encontradas que pueden condicionar elevación de la creatinina incluyen al hipotiroidismo por un efecto estimulador del lactotrofo por TRH, falla renal crónica y alteración crónica de la función hepática al interferir con la depuración metabólica de la PRL, insuficiencia adrenal por la eliminación del estímulo supresor de los glucocorticoides sobre la transcripción y liberación de la PRL. También se deberá considerar una causa fisiológica muy común como lo es el embarazo(8–10,14).

Finalmente, si después de todo el abordaje y búsqueda de causas previamente descritas la causa de la hiperprolactinemia persiste sin explicación, se podrá considerar como causa idiopática. En el seguimiento a largo plazo de estos pacientes, en un tercio los

niveles se normalizan, 10-15% presentan un incremento de más del 50% y el resto permanecen estables(8–10,14).

Definición del problema

La elevación de las concentraciones sanguíneas de prolactina puede deberse a causas primarias o secundarias. La frecuencia de presentación de éstas no ha sido bien definida y el análisis de los datos clínicos y las comorbilidades asociadas no se conocen. La determinación de estos elementos será de gran importancia como base para estudios prospectivos posteriores que evalúen causas y desenlaces asociados a hiperprolactinemia.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con hiperprolactinemia?

Objetivo primario

1. Comparar las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con hiperprolactinemia

Objetivos secundarios

1. Describir la frecuencia de presentación de signos y síntomas clínicos
2. Describir alteraciones en otros ejes hipofisarios en pacientes con hiperprolactinemia
3. Describir la etiología de la hiperprolactinemia en los pacientes
4. Detallar las comorbilidades y complicaciones asociadas a la hiperprolactinemia y su tratamiento

Material y métodos

Obtención de datos para análisis

Se realizó la búsqueda sistemática en los datos almacenados en el sistema electrónico de de estudios de laboratorio del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Como criterio único de búsqueda inicial se utilizó una concentración sérica de prolactina mayor a 30 ng/mL o su equivalente en mUI/L durante el periodo comprendido entre 1988 y 2015.

Una vez identificados los pacientes con hiperprolactinemia, se realizó la revisión del expediente clínico y documentación de los datos de identificación personal, signos y síntomas clínicos asociados a hiperprolactinemia, estado del resto de los ejes hipofisarios al diagnóstico de hiperprolactinemia y la última determinación durante el seguimiento, comorbilidades, estudios de laboratorio generales, tipo y tamaño de lesión hipofisaria en caso de existir, tratamientos hormonales recibidos, uso de medicamentos asociados a alteración en niveles de prolactina, alteraciones ecocardiográficas, información acerca de procedimientos quirúrgicos hipofisarios y análisis patológico resultante. La totalidad de los datos se almacenaron en una base de datos prediseñada para este fin.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva con promedio y desviación estándar para variables con distribución normal y mediana e intervalo intercuartilar para variables con distribución sesgada. Las variables cualitativas se describieron en términos de porcentaje.

Se realizó chi cuadrada para comparar variables cualitativas. Se realizó t de Student o U de Mann Whitney para comparar variables cuantitativas según corresponda. Se realizó ANOVA de una vía para determinar el nivel de prolactina con las diferentes etiologías. Se realizaron curvas ROC para determinar el punto de corte de prolactina, sensibilidad, especificidad y valores predictivos, para identificar posibilidades diagnósticas de acuerdo a puntos de corte. Todos los análisis fueron realizados con el programa estadístico SPSS 22.0 (Chicago, IL).

Resultados

Como resultado de la búsqueda, y después de excluir los resultados de pacientes repetidos y con registro provisional, se obtuvieron resultados de 1246 pacientes con hiperprolactinemia. Para el presente trabajo, se realizó el análisis de un subgrupo de pacientes a quienes se les buscó de manera intencionada, a través del expediente clínico, información clínica, bioquímica, imagenológica y de patología según ameritara cada caso, datos que sustentaran el diagnóstico, la causa de hiperprolactinemia y las comorbilidades asociadas que fueran relevantes.

De esta manera se encontró, como era de esperarse, un predominio del género femenino con un 86.3% de los casos documentados con hiperprolactinemia. En cuanto a los diagnósticos encontrados, el 60.1% de los casos correspondieron a adenomas productores de prolactina, de los cuales el 36.9% fueron microprolactinomas; después de los tumores hipofisarios, las causas más comunes correspondieron a pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, efectos adversos de medicamentos, compresión de tallo infundibular, infundíbulohipofisitis e hipotiroidismo en orden de prevalencia entre 7.1 y 1.5% de los casos y finalmente otras causas menos comunes (Tabla 1).

Las manifestaciones más comúnmente asociadas a hiperprolactinemia suelen ser galactorrea, oligomenorrea y datos de hipogonadismo. Buscando intencionadamente estas alteraciones en la serie actual, encontramos alteración en el patrón menstrual en 86 de 88 mujeres (97.7%), infertilidad en 11 de 12 (91.7%), disminución de la libido en 6 de 7

(85.7%) y galactorrea en 74 de 88 (84.1%). Estas y otras manifestaciones clínicas se resumen en la Tabla 2.

Otro de los puntos analizados fue la función del resto de los ejes hipofisarios. A ese respecto se realizó medición de gonadotropinas en 29 pacientes al momento del diagnóstico de hiperprolactinemia, de los cuales 14 tuvieron datos compatibles con hipogonadismo central (48.3%). En cuanto al resto de los ejes, se encontraron 7 casos con deficiencia de IGF1, 12 pacientes con hipotiroidismo central y 10 de ellos con estudios compatibles con insuficiencia suprarrenal central. Tomando en cuenta los datos durante el seguimiento, 12 de 21 pacientes (57.1%) tuvieron panhipopituitarismo al momento del análisis.

Otro punto importante en cuanto al análisis, se hizo en relación al nivel de prolactina inicial, relacionado con el diagnóstico etiológico de la hiperprolactinemia. El diagnóstico con un nivel mayor de prolactina inicial, como era de esperarse, lo tuvieron los pacientes con macroprolactinomas con una media de 399 ng/mL; un segundo punto se vio tanto en los pacientes con enfermedad renal crónica terminal, como en aquellos con microprolactinomas con una concentración media de 120 y 91 ng/mL, respectivamente. Finalmente, el resto de los diagnósticos encontrados tuvieron niveles de prolactina entre 30 y 60 ng/mL (Tabla 3).

Causa	Frecuencia	Porcentaje
Medicamentos	8	4.0%
Insuficiencia renal	14	7.1%
Macroprolactina	1	0.5%
Hipotiroidismo	3	1.5%
Compresión de tallo / aracnoidocele	4	2.0%
Microprolactinoma	73	36.9%
Macroprolactinoma	46	23.2%
Hipofisitis	4	2.0%
Mastopatía fibroquística	1	0.5%
Otros	44	22.2%

Tabla 1. Causas de hiperprolactinemia

	N	No (%)	Sí (%)
Infertilidad	12	1 (8.3)	11 (91.7)
Irregularidades Menstruales	88	2 (2.3)	86 (97.7)
Disminución de la libido	7	1 (14.3)	6 (85.7)
Cefalea	73	4 (5.5)	69 (94.5)
Galactorrea	88	14 (15.9)	74 (84.1)
Asintomáticos	198	154 (78.8)	44 (22.2)

Tabla 2. Manifestaciones clínicas

	N	Media	SD	IC 95%	Mínimo	Máximo
Medicamentos	8	59.59	44.30	22.55-96.63	30.45	131.81
Insuficiencia renal	14	120.96	201.46	4.64-237.28	32.04	805.27
Macroprolactina	1	36.87				
Hipotiroidismo	3	57.02	35.04	30.03-144.08	30.28	96.70
Compresión de tallo Aracnoidocele	4	44.14	12.67	12.64-75.63	30.78	56.00
MPFQ	1	52.00				
Microprolactinoma	73	91.35	70.35	74.94-107.77	15.70	383.14
Macroprolactinoma	46	399.01	556.85	233.65-564.38	30.70	2040.00
Hipofisitis	4	53.00	31.67	2.60-103.41	32.69	100.21
Otros	44	70.06	47.00	55.77-84.35	30.38	254.80

Tabla 3. Nivel inicial de prolactina por diagnóstico

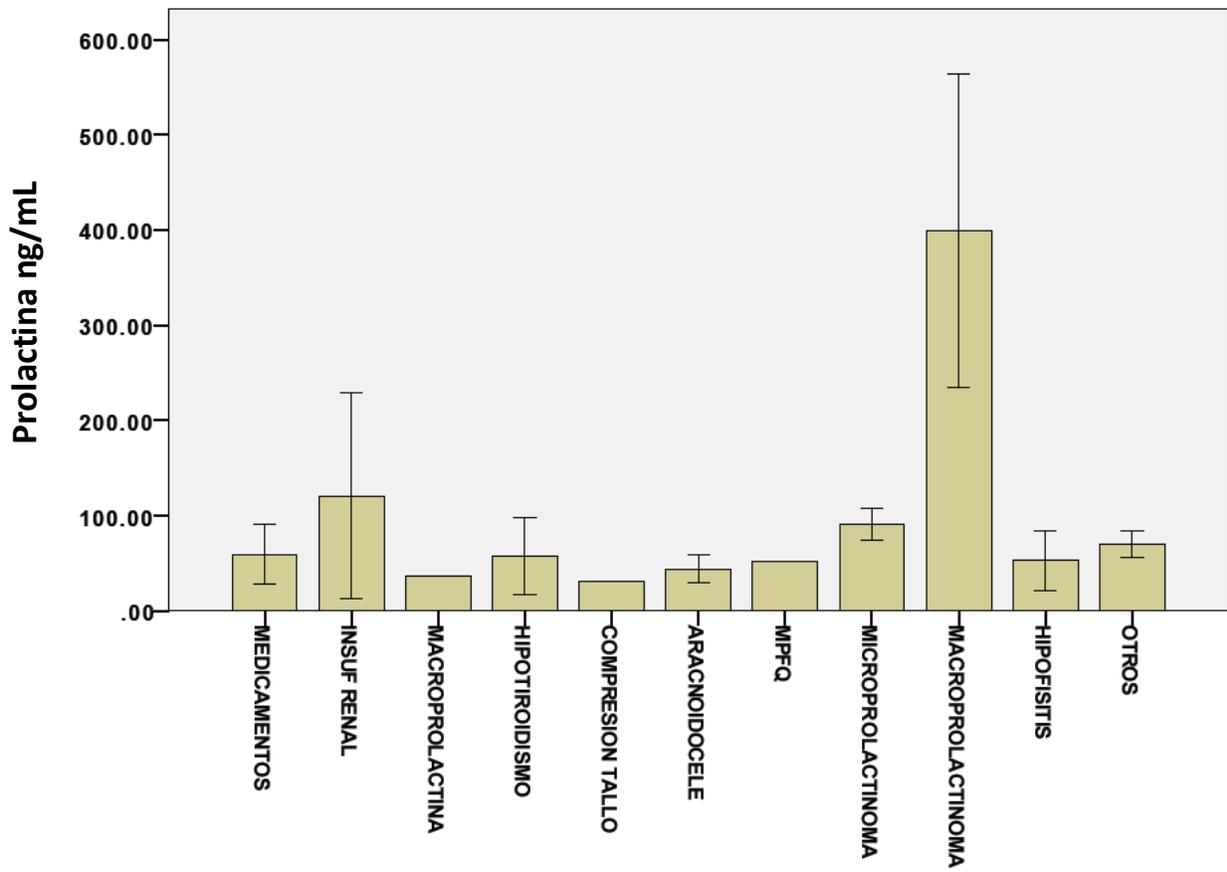


Figura 1. Nivel inicial de prolactina por diagnóstico

Discusión

En el presente análisis se describen las características clínicas y bioquímicas de un subgrupo de los pacientes con hiperprolactinemia por cualquier causa en el periodo de tiempo comprendido entre 1988 y 2015.

Como era de esperarse, la mayor proporción de los sujetos de estudio fueron mujeres comprendiendo más del 80% del total de pacientes. Se encontró cierta variedad etiológica siendo el diagnóstico más prevalente los tumores hipofisarios productores de prolactina que en su conjunto comprendieron al 60% del total de casos. De manera interesante, una de las causas hasta hace poco desconocidas de hiperprolactinemia, la infundíbulohipofisitis, se confirmó en un 2% de los casos analizados, dejando abierta la posibilidad a una mayor proporción de casos en quienes no cuentan con estudio de imagen que apoye el diagnóstico.

Otra de las causas tradicionalmente más prevalentes de hiperprolactinemia, la compresión del tallo hipofisario y disrupción de la vía dopaminérgica, se documentó hasta el momento del presente análisis en una proporción baja de pacientes. Esto se atribuyó por un lado a la falta de estudios radiológicos inequívocos de compresión por un lado, y a la proporción de tumores hipofisarios en los que no se puede descartar co-secreción hormonal por otro.

En cuanto a las características clínicas documentadas, la alteración más prevalente fue la irregularidad menstrual encontrándose en el 97.7% de los casos analizados. Otras de las alteraciones más prevalentes fueron infertilidad y cefalea,

ocurriendo en más del 90% de los casos; la galactorrea, uno de los datos clásicos de hiperprolactinemia, se documentó en el 84.1% de los casos.

Al analizar las concentraciones iniciales de prolactina de acuerdo a los diferentes diagnósticos identificados, encontramos en primer lugar a los macroprolactinomas con una media de presentación de 399 ng/mL muy por encima de las concentraciones medias del resto de los subgrupos. En segundo lugar encontramos las mediciones obtenidas de los grupos de microprolactinomas y de pacientes con hiperprolactinemia por enfermedad renal crónica terminal con valores entre 90 y 120 ng/mL, sin diferencia significativa entre ellas. Finalmente tenemos al resto de las etiologías con rangos de prolactinemia entre 30 y 60 ng/mL. Se requerirá un análisis más detallado de estos valores antes de sugerir puntos de corte concluyentes de acuerdo a las diferentes etiologías de la hiperprolactinemia.

Una de las limitaciones del estudio es el sesgo de selección. Al tratarse de un centro de referencia de tercer nivel de atención, los resultados no se asemejan a los datos reportados en series de la literatura en población abierta, por lo que estos resultados no pueden ser fácilmente extrapolables a otras poblaciones. Otra de las limitaciones importantes es la recuperación retrolectiva de los datos, ya que inevitablemente habrá huecos de información dentro de las bases de vaciamiento de datos.

Conclusiones

El presente estudio sienta las bases para definir los diagnósticos diferenciales y la epidemiología de los pacientes con hiperprolactinemia en un centro de referencia de tercer nivel de atención en México. Como punto a seguir será el análisis de las curvas ROC para tratar de identificar puntos de corte en los niveles de prolactina que sean de utilidad en el diagnóstico diferencial con una adecuada sensibilidad y especificidad.

Será de gran relevancia crear una base de datos prospectiva que nos ayude a definir las características, comorbilidades y tratamientos asociados de los pacientes con este tipo de alteración, así como los desenlaces clínicos que puedan ser atribuidos a niveles elevados de prolactina. De esta manera, podremos ofrecer consejería y tratamiento individualizado a los pacientes en la práctica diaria.

Referencias

1. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams textbook of endocrinology. 2012.
2. Helmed S. The Pituitary. 3rd ed. Melmed S, editor. Academic; 2011. 731 p.
3. Greenspan FS, Gardner DG. Endocrinología básica y clínica. 9th ed. Gardner DG, Shoback D, editors. Mexico city: McGraw Hill; 2003. 996 p.
4. Barnes MP, Good DC. Handbook of Clinical Neurology 3rd Series. Handb Clin Neurol. 2013;110:123–4.
5. Booth AK, Gutierrez-Hartmann A. Signaling pathways regulating pituitary lactotrope homeostasis and tumorigenesis. Adv Exp Med Biol. 2014;846:37–59.
6. Torner L. Actions of Prolactin in the Brain: From Physiological Adaptations to Stress and Neurogenesis to Psychopathology. Front Endocrinol (Lausanne) 2016;7(25):25.
7. Shimatsu A, Hattori N. Macroprolactinemia: Diagnostic, clinical, and pathogenic significance. Clinical and Developmental Immunology. 2012; 167132.
8. Majumdar A, Mangal N. Hyperprolactinemia. J Hum Reprod Sci 2013;6(3):168.
9. Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, Lello S. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. Gynecol Endocrinol. 2015;31(7):506–10.
10. Glezer A, Bronstein MD. Approach to the patient with persistent hyperprolactinemia and negative sellar imaging. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(7):2211–6.
11. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2015. p. 71–8.
12. Schlechte JA. Prolactinoma. N Engl J Med [Internet]. 2003;349(21):2035–41.
13. Halperin Rabinovich I, Cámara Gómez R, García Mouriz M, Ollero García-Agulló D. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia. Endocrinol y Nutr. 2013;60(6):308–19.
14. Bernard V, Young J, Chanson P, Binart N. New insights in prolactin: pathological implications. Nat Rev Endocrinol 2015;11(5):1–11.