

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

Caracterización clínica y de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de Prolactinoma en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo durante el periodo enero 2015 - enero 2018.

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA INTERNA.**

AUTORA: Md. Nubia Fuentes Garzón

DIRECTOR DE TESIS: Dr. Jorge Salazar

ASESORA METODOLÓGICA: Dra. Pamela Cabezas

Quito, 2018.

AGRADECIMIENTOS.

Primero a Dios por ser la luz que ha iluminado mi vida y la ha llenado de bendiciones.

Al Dr. Jorge Salazar por su paciencia y dirección durante todo el trascurso de mi proyecto de tesis, un ejemplo de profesional.

A la Dra. Pamela Cabezas por su gran ayuda al guiar la parte metodológica de mi proyecto.

Al Hospital Eugenio Espejo por brindarme la apertura necesaria para la realización de mi investigación.

A todas las personas que de alguna forma contribuyeron para la ejecución de la disertación.

Mil gracias.

DEDICATORIA.

A mis padres Martha y Miguel; a mi hermana Karla por el apoyo incondicional que me han brindado durante toda mi vida.

GLOSARIO DE TÉRMINOS.

ACTH: Corticotropina adrenal

AngII: angiotensina II

DA: Dopamina

ECV: Enfermedad cerebrovascular

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición.

GH: Hormona de crecimiento

FIPA : Adenoma pituitario familiar aislado

FSH: Hormona folículo estimulante

H.E.E: Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

IC: Intervalo de confianza

I.M.C: Índice de masa corporal

kDa: kilo dalton

LH: Hormona luteinizante

mL: Mililitro

NEM-1 :Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1

ng: Nanogramos

OMS: Organización Mundial de la Salud

PRL: Prolactina

RNM: Resonancia magnética

RR: Riesgo relativo

TIDA: Neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares

TSH: Tirotropina

LISTA DE TABLAS.

Nº de tabla	Descripción	Pág.
Tabla 1.	<i>Principales tipos celulares de la adenohipófisis y sus funciones.</i>	25
Tabla 2.	Medicamentos que inducen hiperprolactinemia.	33
Tabla 3.	Clasificación de adenomas pituitarios basadas en el linaje celular.	36
Tabla 4.	Clasificación de adenomas pituitarios OMS 2017.	37
Tabla 5.	Operacionalización de variables.	53
Tabla 6.	Variables demográficas del estudio.	59
Tabla 7.	Índice de masa corporal de los sujetos estudio.	60
Tabla 8.	Clasificación del Prolactinoma de acuerdo a su tamaño.	60
Tabla 9.	Clasificación de Knosp.	61
Tabla 10.	Mediana de los niveles de PRL según el tamaño del prolactinoma.	62
Tabla 11.	Síntomas que motivaron la primera consulta en mujeres.	62
Tabla 12.	Manifestaciones clínicas evidenciadas en el sexo femenino.	63
Tabla 13.	Manifestaciones clínicas evidenciadas en el sexo masculino.	65
Tabla 14.	Prolactinoma: Sexo vs tamaño.	66
Tabla 15.	Prolactinoma: Defectos del campo visual (campimetría) vs tamaño.	67
Tabla 16.	Prolactinoma: Cefalea vs tamaño.	67
Tabla 17.	Prolactinoma: Hipopituitarismo vs tamaño.	68

LISTA DE GRÁFICOS.

Nº de figura	Descripción	Pág.
Figura 1.	Principales vías de señalización activadas por isoformas de los receptores de PRL largas y cortas.	28
Figura 2.	Clasificación de Hardy para tumores hipofisarios.	34
Figura 3.	Clasificación de Knosp para adenomas hipofisarios.	35
Figura 4.	Motivo de primera consulta en el sexo masculino.	64

RESUMEN.

Introducción:

Los prolactinomas son uno de los principales tipos de adenomas hipofisarios constituyendo hasta un 50% de dichos tumores, con un gran impacto sobre la salud de esta población, derivado de sus efectos clínicos: 1) efectos hormonales por hiperprolactinemia (hipogonadismo y/o infertilidad); 2) efectos de masa tumoral: afectación funcional de una o varias líneas celulares de la adenohipófisis (hipopituitarismo) o secuelas atribuibles a compresión de estructuras vecinas a la silla turca. Luego de obtener información en forma sistemática desde un Servicio de Endocrinología con alto flujo de pacientes con patología hipofisaria, puede aspirarse a generar protocolos para diagnóstico y tratamiento adecuados en función de datos propios y confiables.

Objetivo: Identificar el perfil clínico y de laboratorio principal de los pacientes con prolactinoma atendidos en el servicio de Endocrinología del “Hospital Eugenio Espejo”.

Metodología: Análisis retrospectivo de cien registros clínicos de pacientes con prolactinoma atendidos en el servicio de Endocrinología del “Hospital Eugenio Espejo”, entre enero de 2015 y enero de 2018. Los datos se analizaron mediante el programa SPSS 23.

Resultados: Predominio en mujeres 83%, edad promedio de 31.5 años, mestizos, de la región sierra. La mediana de niveles de PRL fue 470 ng/mL. La mayoría correspondieron a macroprolactinomas 55% (prolactinomas gigantes 4%). Principal motivo de primera consulta en mujeres: galactorrea 39.8%, alteraciones menstruales 15.7%; y ambas en 14.5%. Los trastornos visuales (64.7%) fueron la principal queja de consulta en hombres. El 91% de pacientes recibió tratamiento farmacológico inicial.

Palabras clave: Prolactinoma, prolactina, hiperprolactinemia, galactorrea, infertilidad, hipogonadismo, cefalea, alteraciones del campo visual.

ABSTRACT.**Background:**

Prolactinomas are one of the main types of pituitary adenomas that constitute up to 50% of them, with a great impact on the health of this population, derived from side effects: 1) hormonal effects by hyperprolactinemia (hypogonadism and / or infertility)); 2) effects of tumor mass: functional involvement of one or several adenohypophysis cell lines (hypopituitarism) or sequelae attributable to a compression of structures adjacent to the sella turcica. After systematically obtaining information from an Endocrinology Service with a high flow of patients with pituitary pathology, you can aspire to generate protocols for diagnosis and treatment based on proper and reliable data.

Aim: To identify the main clinical and laboratory profile of prolactinoma patients attended at Endocrinology service of “Hospital Eugenio Espejo”.

Methods: Retrospective analysis of one-hundred clinical records of prolactinoma patients from the Endocrinology service of “Hospital Eugenio Espejo”, between January 2015 to January 2018. The data will be analyzed through the SPSS 23 program.

Results: Predominance in women 83%, average age 31.5 years, mestizos, from the sierra region. The median PRL levels were 470 ng / ml. The majority corresponded to macroprolactinomas 55% (giant prolactinomas 4%). Main reason for first consultation in women: galactorrhea 39.8%, menstrual alterations 15.7%; and both at 14.5%. Visual disorders (64.7%) were the main complaint of consultation in men. 91% of patients received initial pharmacological treatment.

Keywords: Prolactinoma, prolactin, hyperprolactinemia, galactorrhea, infertility, hypogonadism, headache, visual field alterations.

TABLA DE CONTENIDO.

<i>AGRADECIMIENTOS</i>	12
<i>DEDICATORIA</i>	13
<i>GLOSARIO DE TÉRMINOS</i>	14
<i>LISTA DE TABLAS</i>	15
<i>LISTA DE GRÁFICOS</i>	16
RESUMEN	17
ABSTRACT	18
TABLA DE CONTENIDO	19
CAPÍTULO I	21
1. INTRODUCCIÓN	21
CAPÍTULO II	23
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	23
2.1. Hipófisis: Generalidades	23
2.1.1. Adenohipófisis	24
2.2. Prolactina (PRL)	25
2.2.1. Receptores de PRL y sus diferentes vías de señalización	27
2.2.2. Factores que regulan la secreción de PRL	29
2.2.2.1. Factores que estimulan la secreción de PRL	29
2.2.2.2. Factores que inhiben la secreción de PRL	30
2.2.3. Ritmo circadiano secreción de PRL	30
2.2.4. Concentración séricas normales de PRL	31
2.2.5. Causas de hiperprolactinemia	31
2.3. Adenomas hipofisarios	33
2.3.1. Clasificación	33
2.3.2. Prolactinomas	38
2.3.2.1. Epidemiología	38
2.3.2.2. Etiopatogenia	39
2.3.2.3. Clasificación	40
2.3.2.4. Manifestaciones clínicas	40
2.3.2.5. Apoplejía hipofisaria	45

2.3.2.6. Diagnóstico de prolactinoma.....	46
2.3.2.7. Tratamiento del prolactinoma.	47
CAPITULO III.....	51
3. JUSTIFICACIÓN Y METODOLOGÍA.....	51
3.2. Hipótesis.....	51
3.1. Justificación.....	51
3.3. Objetivos del proyecto.	52
3.3.1. Objetivo general.....	52
3.3.2. Objetivos específicos	52
3.4. Metodología.	52
3.4.1. Tipo de estudio.	52
3.4.2. Operacionalización de variables.....	52
3.4.3. Criterios de inclusión y exclusión.	57
3.4.3.1. Criterios de inclusión:.....	57
3.4.3.2. Criterios de exclusión:	57
3.4.4. Universo y muestra.	57
3.4.5. Procesamiento de la recolección de información:	58
3.4.5.1. Fuentes:.....	58
3.4.5.2. Instrumento:	58
3.4.5.3. Plan de análisis de datos:.....	58
CAPÍTULO IV.....	59
4. RESULTADOS DEL ESTUDIO.	59
CAPÍTULO V.....	69
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	69
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DEL ESTUDIO.	76
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	76
6.1. Conclusiones	76
6.2. Recomendaciones	76
CAPÍTULO VII.	78
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	78
CAPÍTULO VIII.....	91
8. CARTA DE CONFIDENCIALIDAD.	91

CAPÍTULO I.

1. INTRODUCCIÓN.

Los prolactinomas son uno de los principales tipos de adenomas hipofisarios, constituyen hasta un 50% de dichos tumores, se caracterizan por provenir de células lactotropas con capacidad de sintetizar y secretar prolactina (PRL) en cantidades variables (Aforei & Korbonits, 2014).

Los efectos clínicos dependen de la edad y género de la persona afectada; pueden dividirse en:

1) Efectos hormonales por hiperprolactinemia (por ejemplo: hipogonadismo y/o infertilidad) (Ignacak et al., 2012).

2) Efectos de masa tumoral, que incluyen: afectación funcional de una o varias líneas celulares de la adenohipófisis (por ejemplo: diferentes grados de hipopituitarismo) o secuelas atribuibles a compresión de estructuras vecinas a la silla turca (por ejemplo el deterioro de los campos visuales al comprometerse el quiasma óptico) (Iglesias et al., 2012).

En la actualidad en el país son limitados los estudios y reportes realizados sobre adenomas hipofisarios por lo que es difícil caracterizar las principales manifestaciones clínicas y hormonales de pacientes con diagnóstico de prolactinoma.

A este respecto cabe mencionar al proyecto de tesis realizado por Echeverría y Mancero en el Hospital Universitario de Guayaquil durante el periodo 2013-2015, donde se notificó al

prolactinoma como el tumor con mayor frecuencia 40% (45 pacientes) en una muestra de 112 pacientes (Cooper, Bloom, & Roth, 1996; Echeverría & Mancero, 2016).

El presente proyecto tiene como finalidad dilucidar algunas de las incógnitas en relación al perfil diagnóstico de esta patología, a través de la caracterización clínica y de laboratorio de pacientes afectados con prolactinoma atendidos en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo (H.E.E.) durante el periodo 1 de enero del 2015 al 31 de enero del 2018.

Es así, que con el análisis sistemático de registros obtenidos de un hospital de tercer nivel, con alto flujo de pacientes con patología hipofisaria se puede aspirar a generar protocolos que permitan optimizar el diagnóstico y tratamiento de las personas afectas en función a datos propios y confiables.

CAPÍTULO II.

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

2.1. Hipófisis: Generalidades.

La hipófisis o glándula pituitaria es conocida también como “glándula maestra” debido a que coordina y regula el funcionamiento de otras glándulas del sistema endócrino (Dorantes, Martínez, & Guzmán, 2012).

Se encuentra situada en la silla turca del esfenoides, pesa en promedio 600 mg (400-900 mg) y mide 13 mm en el diámetro transversal, 6 a 9 mm de altura y 9 mm anteroposterior. En las mujeres embarazadas sus diámetros aumentan en forma global y su peso puede alcanzar 1 gramo (Melmed, Polonsky, Larsen, & Kronenberg, 2016).

Estructuralmente está conformada por dos lóbulos con características funcionales propias: el anterior o adenohipófisis y el lóbulo posterior o neurohipófisis. El hipotálamo se une a la hipófisis mediante el tallo, conformando la unidad hipotalámico - hipofisaria fundamental para la integridad del sistema endócrino (Melmed et al., 2016).

El sistema portal hipotálamo hipofisario consiste en conexiones vasculares entre el hipotálamo y la adenohipófisis, permite el transporte de hormonas tanto liberadoras como inhibitoras entre estas dos estructuras. Las arterias hipofisarias ramas de la carótida interna se encuentran distribuidas de la siguiente forma: arteria hipofisaria superior irriga la adenohipófisis (tejido mejor irrigado del cuerpo); las arterias hipofisarias media e inferior el tallo hipofisario y neurohipófisis (Dorantes, Martínez, & Ulloa, 2016; Melmed et al., 2016).

Es importante recordar que a nivel local el transporte vascular de las hormonas hipotalámicas está regulado por el plexo gomitolí (plexo capilar contráctil interno), provenientes de las ramas del tallo (Melmed et al., 2016).

2.1.1. Adenohipófisis.

La adenohipófisis está constituida por tres partes:

Pars distalis (representa el 75% de la adenohipófisis), sus componentes principales son cordones de células endócrinas con diferentes afinidades de tinción (Mescher, 2016):

- Cromófilas: basófilos (células corticotropas, gonadotropas, tirotropas) y acidófilas (células somatotrópicas, lactotrópicas) que se identifican por inmunohistoquímica; y,
- Cromófobas (se tiñen débilmente: células progenitoras indiferenciadas, células desgranuladas) (Mescher, 2016).

Con excepción de células gonadotropas que producen hormona folículo estimulante y luteinizante; cada tipo de población celular produce una hormona específica (Mescher, 2016).

Pars tuberalis: la región más pequeña, constituida en su mayor parte por gonadotropas (Mescher, 2016).

Pars intermedia: una zona estrecha que contiene: células corticotropas, cromófobas y quistes coloides (Mescher, 2016).

En seguida se resume los principales tipos celulares y sus funciones (**Tabla 1**):

Tabla 1. Principales tipos celulares de la adenohipófisis y sus funciones.

Tipo celular	Porcentaje de células totales	Producción hormonal	Función principal
Somatotropas	50	Hormona de crecimiento (GH), proteína 22 kDa	Estimula el crecimiento de las placas epifisarias de los huesos largos a través del factor de crecimiento insulínico tipo 1 producido en el hígado.
Lactotropas	15-20	PRL, proteína de 22.5 kDa.	Promueve la secreción láctea.
Gonadotropas	10	Hormona folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH), ambas de 28 kDa.	FSH promueve el desarrollo del folículo ovárico y la secreción de estrógenos en las mujeres y la espermatogénesis en los hombres; LH promueve la maduración del folículo ovárico y la secreción de progesterona en las mujeres y en los hombres la secreción de andrógenos por las células intersticiales.
Tirotropas	5	Tirotropina (TSH), 28kDa.	Estimula la síntesis, almacenamiento y liberación de hormonas tiroideas.
Corticotropas	15-20	Corticotropina adrenal (ACTH), 4kDa. Lipotropina.	Estimula la secreción de hormonas de la corteza adrenal. Ayuda a regular el metabolismo de lípidos.

Tomado de Mescher (2016) Junqueira's Basic Histology. Text and Atlas. 14 ava edición. Modificado por Nubia Fuentes, julio 2018 .

2.2. Prolactina (PRL).

La PRL es una hormona polipeptídica descubierta en 1970, su gen se encuentra situado en el cromosoma 6, está conformada por 199 aminoácidos, es sintetizada y secretada principalmente por células lactotropas de la adenohipófisis siendo una de sus características el mantener una fuerte capacidad productiva durante toda la vida adulta, motivo por el cual los prolactinomas son los tumores hipofisarios funcionantes con mayor incidencia (Ben, Mershon, Allen, & Steinmetz, 1996; Melmed et al., 2016).

Es importante mencionar algunos lugares de producción extra pituitaria de PRL, como por ejemplo: células epiteliales de las glándulas mamarias, placenta, miometrio, células del sistema inmune y otras regiones del cerebro (como por ejemplo: terminales axónicas del hipotálamo, telencéfalo, hipocampo, amígdala, tronco cerebral, médula espinal, etc.), piel y glándulas exocrinas asociadas (como: sudoríparas, lagrimales), órganos linfoides, etc. (Ben et al., 1996).

En la circulación se han detectado tres isoformas principales de PRL, mediante técnicas de cromatografía de filtración en gel (Ellis, Livesey, & Soule, 2006; Galoiu, Kertesz, Somma, Coculescu, & Brue, 2005), detalladas a continuación:

-Monomérica: representa 85-90% de la PRL sérica, con un peso de 23kDa, tiene la mayor actividad biológica, generalmente relacionada con hiperprolactinemia tumoral (Ellis et al., 2006; Galoiu et al., 2005).

-Big PRL: menos del 10%, 50-60 kDa (Ellis et al., 2006; Galoiu et al., 2005).

-Big-big PRL (macroprolactina): menos del 3%, con >100 kDa (Ellis et al., 2006); Galoiu et al., 2005).

Se han descrito innumerables funciones asociadas a la PRL agrupadas en cinco categorías: reproducción, osmoregulación, crecimiento y desarrollo, metabolismo de carbohidratos y lípidos e inmunoregulación (Binart, Bachelot, & Bouilly, 2010).

2.2.1. Receptores de PRL y sus diferentes vías de señalización.

La PRL ejerce sus efectos biológicos al interactuar con su receptor específico, miembro de la superfamilia de receptores de citocinas tipo 1 (Binart, Bachelot, & Bouilly, 2010); localizados en diferentes órganos y tejidos del cuerpo, por ejemplo: encéfalo, hipófisis, tejido mamario, hígado, corteza suprarrenal, riñones, testículos, próstata, ovarios, linfocitos, etc. (Melmed **et al.**, 2016); existen múltiples isoformas entre ellas tenemos a la variante larga (598 aminoácidos), la intermedia (325 aminoácidos) y dos formas cortas SF1a (352 aminoácidos) y SF1b (264 aminoácidos) (Tan & Walker, 2010).

Los receptores de PRL carecen de actividad de tirosina cinasa intrínseca pero pueden ser fosforilados por distintas proteínas intracelulares asociadas e implicadas en la regulación positiva o negativa, activando principalmente la vía de señalización JAK-Stat que determina el patrón de expresión de diversos genes relacionados con la proliferación y diferenciación celular en distintos tejidos y células como respuesta a la PRL. **Figura 1** (Binart **et al.**, 2010).

Figura 1. Principales vías de señalización activadas por isoformas de los receptores de PRL largas y cortas.

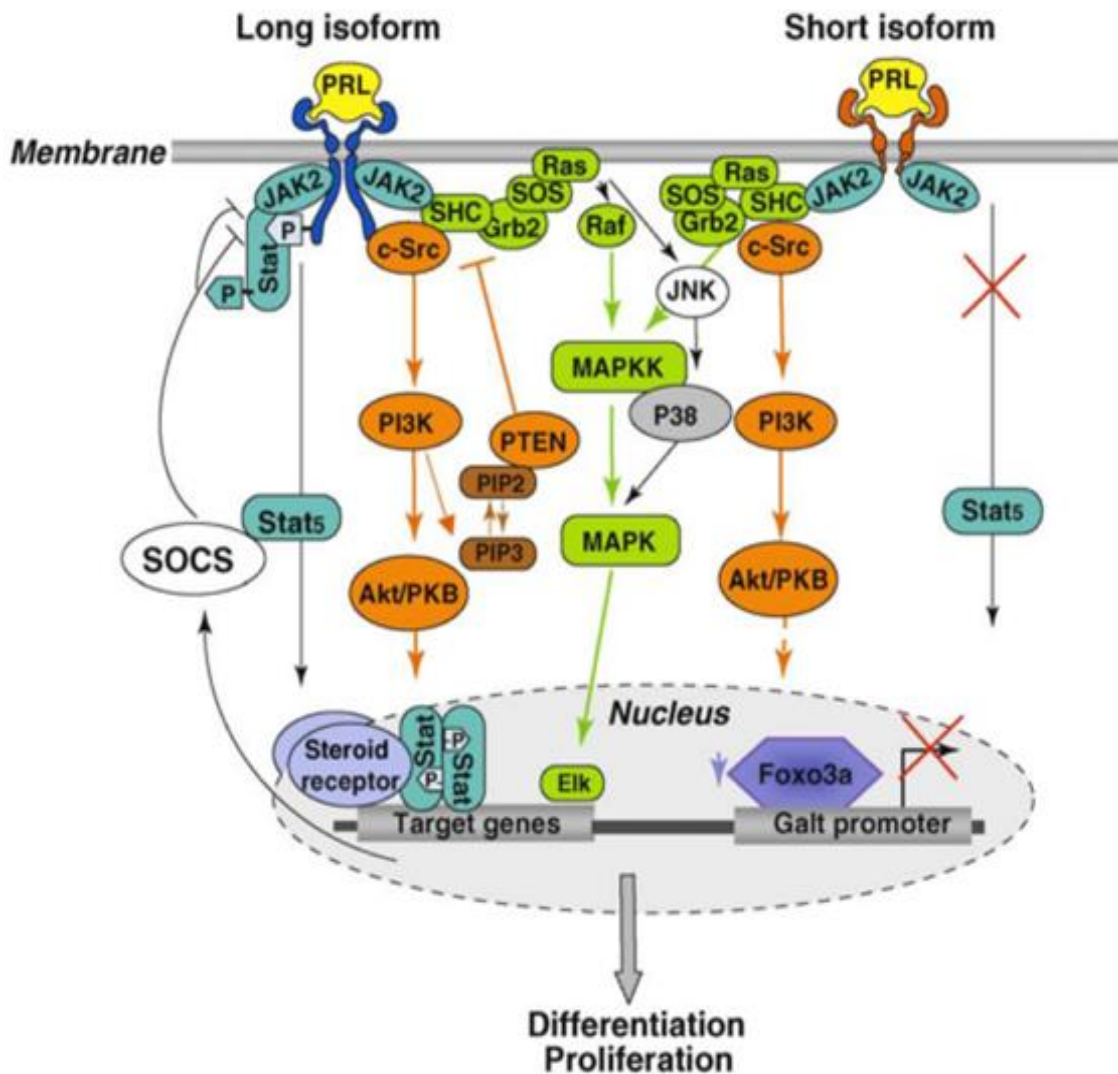


Figura 1. “La activación de los receptores de PRL inducido por ligando desencadena varias cascadas de señalización. La vía principal implica la tirosina quinasa Jak 2, que a su vez activa dos miembros de la familia Stat, Stat 5a y Stat 5b. La ruta MAPK es otra cascada importante activada por estos receptores. Involucra a los intermediarios Shc / Grb2 / Sos / Ras / Raf. El reclutamiento de PI3K conduce a la producción de fosfatidilinositol trisfosfato (PIP3) a partir de fosfatidilinositol disfosfato (PIP2). Como un regulador negativo de PI3K, la fosfatasa PTEN convierte PIP3 en PIP2 y Akt se recluta para PIP3” (Binart et al., 2010).

Tomado de Binart, N., Bachelot, A., & Bouilly, J. (2010). Impact of prolactin receptor isoforms on reproduction. Trends in Endocrinology and Metabolism, 21(6), 362-368. **Modificado por** Nubia Fuentes, julio 2018.

2.2.2. Factores que regulan la secreción de PRL.

La secreción de PRL se encuentra regulada tanto por factores autócrinos y parácrinos intrahipofisarios, como por regulación neuroendócrina (retroalimentación e influencias hormonales del hipotálamo) (Melmed **et al.**, 2016).

2.2.2.1. Factores que estimulan la secreción de PRL.

-Esteroides ováricos modulan la síntesis hipotalámica y liberación de PRL, se ha postulado que las neuronas de PRL en el hipotálamo basal medial expresan receptores para estrógenos (Ben **et al.**, 1996).

-TRH (hormona liberadora de tirotrópina), provoca una liberación bifásica de PRL: un aumento rápido seguido de una liberación inferior mantenida, desde las células lactotropas. Esto explica la hiperprolactinemia observada en pacientes con hipotiroidismo primario (Ben **et al.**, 1996; Spark, 2010).

-Otros factores son: el péptido intestinal vasoactivo, se ha encontrado tanto en hipotálamo como tallo hipofisario, ejerce un estímulo directo sobre los lactotropos; la oxitocina promueve la liberación de PRL; péptidos opiáceos endógenos (encefalinas, dinorfinas y endorfinas) por medio de sus receptores mu y kappa suprimen la actividad de las neuronas dopaminérgicas provocando un incremento de la expresión de PRL (Ben & Hnasko, 2001).

-Angiotensina II (AII) puede actuar bifásicamente como inhibidor (dosis bajas, estimulación de DA) o liberador de PRL (AII producida por los gonadotropos, estimulación de los lactotropos) (Díaz, Becú, & Libertun, 1994; Leite, Machado, Dornelles, & Franci, 2008; Saavedra, 2014).

2.2.2.2. Factores que inhiben la secreción de PRL.

La secreción de PRL hipofisaria se encuentra bajo el control inhibitorio tónico y predominante del hipotálamo, siendo la dopamina (DA) el principal factor inhibitorio de PRL (Freeman, Kanyicska, Lerant, & Nagy, 2000).

Otros neuropéptidos involucrados en el control inhibitorio son: bombesina, neurotensina, neuropéptido Y; mediante la estimulación de neuronas TIDA (neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares) (Ben & Hnasko, 2001; Wang, Ciofi, & Crowley, 1996).

2.2.2.2.1. DA y neuroregulación de la PRL.

La PRL regula su propia liberación actuando sobre los sistemas dopaminérgicos hipotalámicos (retroalimentación de ciclo corto). La DA es producto de secreción de tres sistemas principales de neuronas dopaminérgicas y sus proyecciones: sistemas ultracortos, de longitud intermedia y sistemas largos (Ben & Hnasko, 2001).

El efecto inhibitorio de la DA sobre PRL está mediado por la interacción con los receptores específicos de membrana D2 (acoplados a proteína G) localizados en las células lactotropas, su activación tiene como finalidad suprimir la expresión genética de PRL (Martinez & Weiner, 1992; Sbarra & Karnovsky, 1959).

2.2.3. Ritmo circadiano secreción de PRL.

La liberación de PRL se da por pulsos 5-15 por día, la amplitud de estos se incrementa dentro de los 60 a 90 minutos después del inicio del sueño (Ben & Hnasko, 2001); cabe mencionar al estudio realizado por Sassin **et al.**, 1972 quienes describieron en 6 adultos el patrón de los niveles de PRL durante 24 horas concluyendo que las cantidades más elevadas

se encontraban durante el sueño, pico máximo primeras horas de la mañana (05h00-07h00); mínimas 10h00 y 12h00 a.m. (Sassin, Frantz, Weitzman, & Kapen, 1972).

2.2.4. Concentración séricas normales de PRL.

Los niveles de PRL se determinan por métodos de radioinmunoensayo (Prieto & Yuste, 2015). Dependiendo del equipo de laboratorio se requiere realizar la equivalencia de unidades de acuerdo al tercer estándar de la OMS (Organización Mundial de la Salud) 84/500 (1 ug/l equivale a 21.2 mIU/l) (Casanueva **et al.**, 2006).

2.2.5. Causas de hiperprolactinemia.

Son diversas las etiologías que originan hiperprolactinemia, para una mejor explicación de las mismas las dividimos en los siguientes grupos: fisiológicas; patológicas y farmacológicas, descritas a continuación (Palubska **et al.**, 2017; Marshall, Bangert, & Lapsley, 2012).

A) Causas fisiológicas de hiperprolactinemia.

Los estímulos fisiológicos que elevan la secreción de PRL hipofisaria son la succión (estímulo fisiológico más importante que regula la secreción de PRL), el estrés (ejercicio extenuante, cirugía, hipoglucemia inducida por insulina, etc.), por aumento de los niveles de estrógeno, sueño (Ben & Hnasko, 2001; (Freeman et al., 2000).

Durante el embarazo la síntesis de PRL coincide con el inicio de la decidualización aumenta después de la implantación con un pico máximo a la semana 20-25 de gestación y disminuye al término del embarazo, esta PRL es transportada al líquido amniótico que presenta niveles de la misma entre 50 a 100 veces el valor en suero materno o fetal (semejante a la PRL pituitaria) (Ben **et al.**, 1996).

B) Causas patológicas y farmacológicas de hiperprolactinemia.

En caso de hiperprolactinemia mantenida se debe descartar procesos patológicos como: enfermedades infiltrativas (por ejemplo: sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans), cirrosis, nefropatía (creatinina mayor a 2mg/dl), hipotiroidismo, síndrome de ovarios poliquísticos; utilización de ciertos medicamentos que producen elevación de PRL (Molitch, 2015; Pałubska **et al.**, 2017).

Al excluir las condiciones antes mencionadas se requiere investigar enfermedad hipotalámica (alteraciones vasculares, traumatismos del tallo hipofisario, meningiomas) o tumores hipofisarios; dentro de estos últimos es importante distinguir si se trata de prolactinomas (hiperprolactinemia producida por aumento de la secreción de PRL), o de macroadenomas (elevación de PRL secundario a compresión del tallo hipofisario) (Ben & Hnasko, 2001).

La encuesta acerca de prolactinomas realizada por Vilar **et al.**, 2010 ejecutada en 721 miembros de la sociedad de Endocrinología de Brazil, el 38% respondió que valores de PRL menor a 100 ng/mL pueden descartar prolactinoma. (Lucio Vilar, Ansaneli, Luiz, & Casulari, 2010)

La hiperprolactinemia como efecto adverso de algunos fármacos se caracteriza por valores de PRL < 100 ug/mL en la mayor parte de los casos; con normalidad de sus cantidades 48-96 horas tras la suspensión del mismo (Molitch, 2005). A continuación se puede observar algunos ejemplos de medicamentos que causan elevación de PRL (**Tabla 2**).

Tabla 2. Medicamentos que inducen hiperprolactinemia.

Causas farmacológicas de hiperprolactinemia.

Antipsicóticos (bloquean receptor de DA):-**Fenotiazina:** Clorpromazina, trifluoperazina, perfenazina, flufenazina.-**Tioxantenos:** Tiotixeno.-**Butirofenonas:** Haloperidol.-**Dibenzoxazepina:** Loxapina.-**Antipsicóticos atípicos:** risperidona.**Antidepressivos:**

-Tricíclicos: amitriptilina, desipramina, imipramina.

-Tetracíclicos:

-Inhibidores de la monoaminooxidasa

-Inhibidores selectivos de la serotonina

Antihipertensivos.

-Verapamilo

-Metildopa

Aumentan la motilidad intestinal:

-Metoclopramida

-Domperidona

Opiáceos y cocaína.

Tomado de Molitch, M. (2005). Medication induced hiperprolactinemia. Mayo Clinic Proceedings, 80(8), 1050—057. <https://doi.org/10.4065/80.8.1050>. **Modificado por** Nubia Fuentes, julio 2018.

2.3. Adenomas hipofisarios.

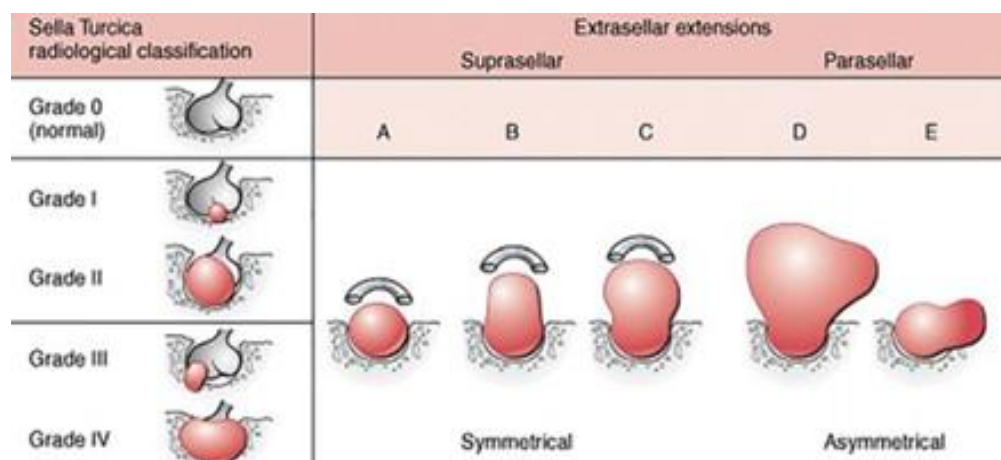
La hipófisis puede verse afectada en forma estructural y funcional por tumores originados en cualquiera de las células que conforman su población; dichas neoplasias (adenomas hipofisarios) representan entre el 10 al 15% de los tumores intracraneales (Tortosa & Webb, 2016).

2.3.1. Clasificación.

Los adenomas hipofisarios pueden clasificarse en función de:

- Su tamaño (clasificación de Hardy): grado I < 10mm (microadenoma); grado II dentro de silla, 10 mm (macroadenoma); grado III > 10 mm, erosiones sellares focales fuera de la silla; grado IV > 4cm infiltración al seno esfenoidal, senos cavernosos, compresión del nervio óptico (adenoma gigante) (Onoz et al., 2015; Shaid & Korbonits, 2017), **figura 2.**

Figura 2. Clasificación de Hardy para tumores hipofisarios.



Clasificación de Hardy: Grados I y II dentro de la silla turca; III, IV invasores. La clasificación extrasellar A, B, C son crecientes; D de extensión asimétrica; E extensión lateral en el seno cavernoso. **Tomado de** Onoz, M., Basaran, R., Gucluer, B., Isik, N., Kaner, T., Sav, A., & Elmaci, I. (2015). Correlation between SPARC (Osteonectin) expression with immunophenotypical and invasion characteristics of pituitary adenomas. *Apmis*, 123(3), 199–204. **Modificado por** Nubia Fuentes, julio 2018.

- Su invasión al seno cavernoso (clasificación de Knosp) consta de seis grados desde el 0 donde no se evidencia invasión del seno cavernoso hasta el 4 con invasión total del seno cavernoso. El grado 3 se subdivide en 2 subtipos 3a y 3b (Shaid & Korbonits, 2017), **figura 3.**

Figura 3. Clasificación de Knosp para adenomas hipofisarios.

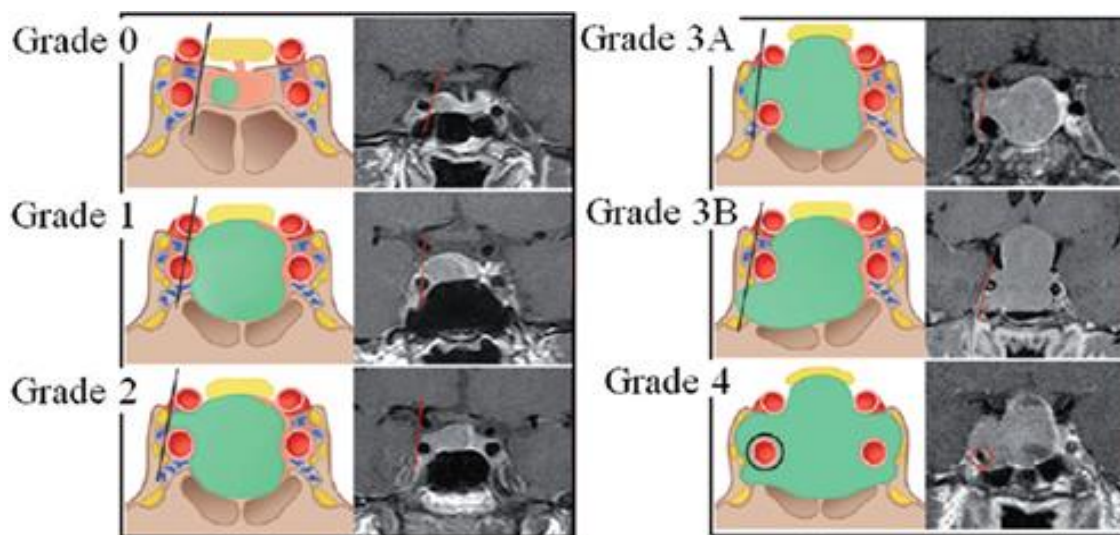


Figura 3. “Clasificación de Knosp: Grado 0: no invade el seno cavernoso. **Grado 1:** el tumor sobrepasa la tangente medial pero no sobrepasa la línea tangencial que une los dos centros de la carótida supra e intracavernosa. **Grado 2:** se extiende por fuera de la línea intercarotídea, sin sobrepasar la tangente lateral de la carótida intrasupracavernosa. **Grado 3a:** el tumor se extiende más allá de los bordes laterales de la carótida interna y el compartimento del seno cavernoso superior. **Grado 3b:** el tumor se extiende más allá de los bordes laterales de la carótida interna y el compartimento del seno cavernoso inferior. **Grado 4:** el tumor invade todo el seno cavernoso”(Shaid & Korbonits, 2017).

Tomado de Shais, M.& Korbonits, M. (2017). Genetics of pituitary adenomas. *Neurology India*, 65, 577-587.

Modificado por Nubia Fuentes, julio 2018.

- Por su función (habilidad para producir hormonas): no funcionantes (35%) y funcionantes (65%); estos últimos a su vez se subdividen en 5 sub tipos dependiendo de su producción hormonal (Shaid & Korbonits, 2017).

- ❖ Adenomas somatotropos caracterizados por producción excesiva de GH.
- ❖ Adenomas lactotropos causantes hiperprolactinemia.
- ❖ Adenomas corticotropos productores de corticotropina (hipercortisolemia).
- ❖ Adenomas tirotrópicos producen tirotrópicos, son raros.
- ❖ Adenomas gonadotropos productores de la hormona folículo estimulante y luteinizante (Shaid & Korbonits, 2017).

- Por último la OMS realizó la cuarta actualización para clasificar a los tumores neuroendócrinos pituitarios y dentro de ellos a los adenomas hipofisarios basado en tres principios (Lloyd, Osamura, Klöppel, & Rosai, 2017):

1. Linaje celular adenohipofisario, detallado en la **tabla 3**.
2. Utilización de “inmunohistoquímica en combinación con inmunotinción para las principales hormonas pituitarias junto con los factores de transcripción; eliminación del término adenoma atípico” (Lloyd et al., 2017), **tabla 4**.
3. Redefinición de entidades antiguas como el adenoma de células nulas (R. Lloyd et al., 2017), **tabla 4**.

Tabla 3. Clasificación de adenomas pituitarios basadas en el linaje celular.

Linaje	Principal factor de transcripción y otros cofactores	Células adenohipofisarias
Linaje acidófilo	PIT-1 PIT-1, ER α PIT-1, GATA-2	Somatotropas Lactotropas Tirotropas
Linaje corticotrópico	T-PIT	Corticotropas
Linaje gonadotrópico	SF-1; GATA-2; ER α	Gonadotropas

ER α (receptor de estrógeno α)

Tomado de Lloyd, R., Osamura, R., Klöppel, G., & Rosai, J. (2017). WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. IARC. **Modificado por** Nubia Fuentes, julio 2018.

Tabla 4. Clasificación de adenomas pituitarios OMS 2017.

Tipo de adenoma	Variante Morfológica	Hormona pituitaria, otros inmunomarcadores	Factores de transcripción, otros cofactores
Adenoma somatotropo	Adenoma de gránulos densos	GH, PRL, subunidad α	PIT-1
	Adenoma escasamente granulado	GH, PRL, (CK)	PIT-1
	Adenoma mamosomatotropo	GH, PRL (en las mismas células), subunidad α	PIT-1, ER α
	Adenoma mixto somatotropo y lactotropo	GH, PRL (en células diferentes), subunidad α	PIT-1, ER α
Adenoma lactotropo	Adenoma escasamente granulado	PRL	PIT-1, ER α
	Adenoma de gránulos densos	PRL	PIT-1, ER α
	Adenoma de células acidófilas	PRL, GH (focal y variable)	PIT-1, ER α
Adenoma tirotrópico		β TSH, subunidad α	PIT-1
Adenoma corticotropo	Adenomas de gránulos densos	ACTH, (CK)	T-PIT
	Adenoma escasamente granulado	ACTH, (CK)	T-PIT
	Adenoma de células de Crooke	ACTH, (CK)	T-PIT
Adenoma gonadotropo		B-FSH, β -LH, subunidad α (varias combinaciones)	SF-1; GATA-2; ER α
Adenoma de células nulas.		Ninguna	Ninguna
Adenomas plurihormonales	Adenomas prurihormonales PIT—1 positivo	GH, PRL, β TSH (subunidad α)	PIT-1
	Adenoma con combinaciones inmunohistoquímicas inusuales	Varias combinaciones: ACT/GH, ACTH/PRL	N/A

Tomado de Lloyd, R., Osamura, R., Klöppel, G., & Rosai, J. (2017). WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. IARC. **Modificado por** Nubia Fuentes, julio 2018.

La mayor parte de tumores que ocurren en la hipófisis tienen un carácter benigno (Wierinckx et al., 2007).

2.3.2. Prolactinomas.

2.3.2.1. Epidemiología.

Los prolactinomas son uno de los principales tipos de adenomas hipofisarios (tumores benignos), caracterizados por provenir de células lactotropas con capacidad de sintetizar y secretar PRL en cantidades variables; llegan a constituir hasta un 50% de dichos tumores, seguidos por los adenomas no funcionantes, somatotropos, corticotropos, tirotropos. Afectan principalmente a mujeres menores de 50 años con un pico de incidencia entre los 30-39 años de edad (Aflorci & Korbonits, 2014; Li & Jiang, 2017).

El estudio ejecutado por Tjörnstrand **et al.**, durante la revisión de 592 casos de adenomas pituitarios desde el 2001 - 2011 en Suecia, obtuvo como hallazgos el diagnóstico de prolactinomas en el 32% (n=187) de los casos, de ellos los macroprolactinomas ocurrieron en el 68% de los hombres y el 22% en mujeres; con una tasa de incidencia total de 1.6 por cien mil habitantes, predominando en mujeres con una incidencia de 2.4 por cien mil habitantes vs los hombres con 0.9 por cien mil habitantes; aparecen con mayor frecuencia en mujeres premenopáusicas (Tjörnstrand **et al.**, 2014).

En el análisis retrospectivo realizado por Gruppeta & Vassallo en el 2016, en la Isla de Malta, reportó una prevalencia de 40.7 por cien mil habitantes en 173 pacientes diagnosticados de macroadenomas hipofisarios. En el mismo estudio se notificó una incidencia de 1.9 por cien mil habitantes por año; siendo menor en mujeres respecto a hombres 30 vs 71% (Gruppeta & Vassallo, 2016).

En relación a la prevalencia e incidencia el sub tipo más común de macroadenomas fue el de los no secretantes (prevalencia: 49.7%, incidencia: 57.4%); seguidos de los prolactinomas

(prevalencia: 24.9%; incidencia: 26.5%). Con una duración estimada de la enfermedad de 21.5 años (Gruppetta & Vassallo, 2016).

2.3.2.2. Etiopatogenia.

Uno de los primeros investigadores en desarrollar experimentos in vitro relacionados con prolactinomas fue Lloyd en 1983, quien durante ensayos en modelos murinos (ratas Fischer 344) documentó que tras administrar estradiol subcutáneo en dosis de 100-300 pg/ml al cabo de dos semanas, evidenció hiperplasia de los lactotrofos y posterior desarrollo de prolactinomas (Lloyd, 1983).

Aún se desconoce por completo su etiología pero se ha postulado que el proceso de tumorigénesis es consecuencia de mutaciones genéticas y somáticas (Gadelha, Trivellin, Hernández, & Korbonits, 2013), como por ejemplo:

- Sobreexpresión del gen transformante del tumor hipofisario (PTTG).
- Mutación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 4.
- Mutaciones en el gen de la proteína supresora de tumores Menina, en relación con Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (NEM-1) síndrome autosómico dominante, caracterizado por hiperparatiroidismo primario, tumores gastroenteropancreáticos y adenomas hipofisarios (prolactinomas los más frecuentemente asociados).
- Rol del gen HMGA2 ubicado en el cromosoma 12, su expresión está involucrada en la regulación del ciclo celular, por lo que se cree que sus alteraciones citogenéticas se relacionan con prolactinomas (tumorigénesis pituitaria).
- Mutación del gen AIP, dando origen a la entidad denominada adenoma hipofisario familiar aislado (familiar isolated pituitary adenoma – FIPA), de herencia autosómico

dominante y penetrancia incompleta, relacionado con adenoma secretor de hormona de crecimiento, prolactinoma y tumores no funcionantes (Chanson & Maiter, 2017; Gadelha **et al.**, 2013).

2.3.2.3. Clasificación.

En la investigación realizada por Wiernickx **et al.**, para identificación de marcadores de diagnóstico de proliferación e invasión en 25 prolactinomas clasificados por radiología (11 no invasivos y 14 invasivos) e histología la detección de cuatro marcadores de proliferación: Mitosis, Ki 67, PTTG, P53 y un marcador de invasión: PSA-NCAM, confirmaron que los marcadores no discriminan entre tumores invasivos y no invasivos. Sin embargo, en 5 tumores invasivos se encontró altos índices de Ki 67, PTTG y P53 sugirieron un tipo de adenoma atípico. Además se identificaron 33 genes para cada grupo de tumor (tumores benignos, pre malignos y malignos) (Wierinckx **et al.**, 2007).

La expresión adenomas pituitarios gigantes fue introducido por Symon et al., 1979 para aquellos mayores a 40 mm, en su diámetro mayor, extendiéndose desde el punto medio del seno esfenoidal hacia cualquier punto o acercándose a menos de 6 mm del foramen de Monro.

Los prolactinomas gigantes son muy infrecuentes, representan entre el 2 al 3% de todos los prolactinomas, la relación hombre mujer es 9:1; pueden llegar a secretar valores de PRL > 4000 ng/ml (Maiter & Delgrange, 2014; Glezer & Bronstein, 2015).

2.3.2.4. Manifestaciones clínicas.

Los pacientes con diagnóstico de prolactinomas se expresan clínicamente por sus efectos derivados por la hiperprolactinemia y /o su efecto de masa tumoral.

2.3.2.4.1. Efectos hormonales por hiperprolactinemia:

-Función sexual y reproductiva:

Durante la hiperprolactinemia existe interferencia de la liberación pulsátil de hormona liberadora de gonadotropina, lo que reduce la amplitud de los pulsos de LH e inhibe la producción de estrógenos y progesterona, produciendo en las mujeres: anovulación, alteraciones menstruales (amenorrea 94%, oligomenorrea); la clínica es más sutil en el sexo masculino: descenso de testosterona, disminución de la libido, disfunción eréctil (16%), oligospermia (11%). En ambos sexos se puede producir infertilidad (hipogonadismo hipogonadotrópico) (Ignacak **et al.**, 2012; Mancini, Casanueva, & Giustina, 2008; Molitch, 2015).

Los efectos de PRL sobre la glándula mamaria ocasionan signos y síntomas tales como: Galactorrea (efecto lactotrópico) hasta en el 85% de las femeninas. Molitch, 2015 refiere presencia de galactorrea en hombres 10% (patognomónica de prolactinoma). Ginecomastia (efecto mamotrópico de la PRL e hipogonadismo) (Ignacak **et al.**, 2012; Jean & Felbaum, 2017).

-Osteopenia y osteoporosis:

Entre las manifestaciones clínicas secundario al hipoestrogenismo prolongado e hipogonadismo por hiperprolactinemia se puede evidenciar osteoporosis y/u osteopenia (Ignacak **et al.**, 2012); entre las investigaciones para evaluar la densidad mineral ósea en este grupo de pacientes es de relevancia citar autores como por ejemplo:

El trabajo descriptivo de corte transversal Bussade **et al.**, ejecutado en el Hospital Universitario Clementino Fraga Filho (Brasil), con la participación de 24 pacientes femeninas con diagnóstico de prolactinoma, entre los 18-49 años de edad; informaron una reducción de masa ósea en el 21% de la población estudio, siendo la pérdida más expresiva a nivel de columna lumbar (Bussade, Naliato, Mendonca, Violante, & Farias, 2007).

En el estudio transversal realizado por Mazziotti **et al.**, en Italia reportaron una mayor frecuencia de osteopenia (33 %) y osteoporosis (23%) en el grupo de mujeres con prolactinomas (n=78) vs el grupo control (n=156). Además se presentaron fracturas vertebrales en el 32,6% (n=25) de los pacientes con prolactinoma vs 13% (n=20) de pacientes control; con predominio de las fracturas en mujeres post menopáusicas sobre pre menopáusicas; entre otras características de los pacientes fracturados se evidenció: mayor duración de la enfermedad, valores más elevados de PRL, más bajos IGF-1 (Mazziotti, Mancini, et al., 2011).

En el proyecto ejecutado por Mazziotti, Porcelli **et al.**, en 32 varones, con edad promedio de 47 años, afectados de prolactinoma vs 64 varones controles se observó una prevalencia de fractura vertebral en el primer grupo 38% (n=12) vs 8% (n=5). Las fracturas vertebrales a los pacientes en términos de morbilidad con desarrollo de nuevas fracturas (Mazziotti, Porcelli, et al., 2011).

-Alteraciones psicológicas:

Algunas publicaciones han hecho énfasis en el perfil psicológico alterado, variaciones emocionales (aumento de ansiedad, depresión) resultando en un deterioro de la calidad de

vida de las personas con diagnóstico de prolactinoma; en concordancia con el tema señalamos:

El ensayo transversal elaborado por Athanasoulia **et al.**, en pacientes del Instituto de Psiquiatría Max Planck (Alemania), donde compararon 86 pacientes con prolactinomas y 58 pacientes de adenomas no funcionantes con 172 controles emparejados por edad y sexo, evaluando los rasgos de personalidad (mediante cuestionarios estandarizados). Documentaron que los pacientes con lesiones hipofisarias exhiben un perfil de personalidad alterado: tienden a una personalidad neurótica (mayor en personas que padecen de prolactinomas), experimentan mayor estrés emocional negativo, mayor temor a la incertidumbre, astenia, fatigabilidad (Athanasoulia **et al.**, 2012).

Otros posibles efectos relacionados con hiperprolactinemia es su asociación con resistencia a la insulina (la PRL interviene en la regulación de enzimas y transportadores claves para el metabolismo lipídico y de carbohidratos) (Mancini **et al.**, 2008).

2.3.2.4.2. Efectos de masa tumoral.

Afectación funcional de una o varias líneas celulares de la adenohipófisis (con distintos grados de hipopituitarismo), la compresión del tallo hipofisario puede producir el denominado “**efecto tallo**” (hiperprolactinemia secundario a la falta de DA, principal inhibidor de la PRL en la adenohipófisis) e insuficiencia de otras hormonas hipofisarias por atrapamiento de los vasos hipotálamo hipofisarios bloqueando el acceso a la hipófisis de las hormonas hipotalámicas, es decir existe una desconexión hipotalámica hipofisaria. (Melmed **et al.**, 2016; Vieira **et al.**, 2016).

En el estudio multicéntrico retrospectivo realizado por Iglesias **et al.**, que incluyó a 88 pacientes (15 con microprolactinoma y 73 con macroprolactinoma), informó que el hipopituitarismo se presentó en 73.9% (con mayor frecuencia en macroprolactinomas que en microprolactinomas 78% vs 53%) y los ejes pituitarios afectados en orden de frecuencia fueron: gonadal, somatotropo, tirotrópico y corticotropo (Iglesias **et al.**, 2012).

Las complicaciones locales más frecuentes por efecto de masa son debidas a:

A) Expansión supraselar que produce:

1) **La compresión del quiasma óptico:** representado clínicamente como defectos del campo visual hemianopsia bitemporal la pérdida visual suele ser unilateral, bilateral o incluso central, asimétrica e insidiosa, cuadrantanopsia, disminución de la agudeza visual. Para su diagnóstico se requiere las pruebas de campimetría (Iglesias **et al.**, 2012; Vieira **et al.**, 2016).

2) **Cefalea e hipertención intracraneal** por obstrucción del foramen de Monro produciendo hidrocefalia, aunque en raras ocasiones (Iglesias **et al.**, 2012; Vieira **et al.**, 2016).

B) Expansión paraselar con invasión del seno cavernoso: origina oftalmoplejías por atrapamiento de los nervios craneales, así por ejemplo:

1) Afectación del motor ocular común (III par craneal) con desviación del globo ocular y /o ptosis palpebral (Vieira **et al.**, 2016).

2) Compresión del nervio troclear (IV par craneal) provoca la desviación del globo ocular superior y ligeramente hacia adentro (Vieira **et al.**, 2016).

3) Atrapamiento del motor ocular externo (VI par craneal) causa un estrabismo convergente; en raras ocasiones puede afectarse el trigémino (V par craneal) generando neuralgia del mismo (Vieira **et al.**, 2016).

2.3.2.5. Apoplejía hipofisaria.

Es un evento vascular agudo dado por hemorragia o infarto de la hipófisis, caracterizado por síntomas y signos neurológicos en presencia de un adenoma pituitario: cefalea intensa asociado a otros signos y síntomas, hipertensión intracraneal, alteración del estado de conciencia (Vieira **et al.**, 2016).

Además puede ocasionar diferentes grados de hipopituitarismo, incluida la insuficiencia suprarrenal que exacerba el estado clínico del paciente (Sarwar **et al.**, 2013).

Entre los factores de riesgo para desarrollar apoplejía hipofisaria podemos citar:

- Tamaño del adenoma y cambios en el mismo.
- Inicio y retiro de agonistas de DA.
- Uso de anticoagulantes
- Comorbilidades asociadas como: diabetes mellitus, hipertensión arterial, trauma craneoencefálico.
- Pacientes expuestos a radioterapia (Sarwar **et al.**, 2013).

En la publicación de Sarwar **et al.**, 2013 llevado a cabo en la unidad de Endocrinología de la fundación Guy's and St Thoma's (Londres) con una muestra de 368 casos de

prolactinomas (microprolactinomas: 78.5% y macroprolactinomas: 21.5%); se identificó hemorragia pituitaria en el 6.8% (n=25), de los cuales el 64% (n=16) fueron mujeres con macroprolactinomas. Los pacientes de apoplejía hipofisaria presentaron una tendencia clínica a la cefalea en el 28% (n=7); y diversos grados de hipopituitarismo 13%.

2.3.2.6. Diagnóstico de prolactinoma.

El diagnóstico de prolactinoma se basa en la historia clínica completa, presencia de hiperprolactinemia e indicaciones de adenoma hipofisario en imagen.

2.3.2.6.1. Diagnóstico bioquímico.

Niveles séricos de PRL.

Los niveles de PRL guardan proporción directa con el tamaño del prolactinoma en la mayoría de casos, por ejemplo: microadenomas suelen producir cantidades menores a 200 ng/mL; tumores entre 1cm - 2cm se han asociado con niveles de prolactina entre 200 ng/mL a 1000 ng/mL, tumores > 2 cm secretan más de 1000 ng/mL y tumores > 4 cm pueden llegar a secretar valores mayores a 4000 ng/mL, (Jean & Felbaum, 2017; Glezer & Bronstein, 2015).

En la encuesta realizada por Vilar **et al.**, 2010 el 77% de los encuestados refirieron que niveles de PRL menores a 100 ng/mL indican pseudoprolactinomas u otras causas. La mayor parte de encuestados refirieron que niveles de PRL sobre 250 ng/mL se puede encontrar en prolactinomas de cualquier tamaño.

Hasta en un 5% de los pacientes con macroprolactinomas gigantes que se caracterizan por una producción excesivamente alta de PRL (>4000 ng/mL) se ha descrito el efecto “**Hook**” (o de gancho) (Bronstein, 2017).

El efecto “**Hook**” consiste en un defecto potencial de las técnicas de inmunoensayos competitivos, donde se informan niveles bajos de PRL cuando en realidad los valores suelen ser muy elevados. Por lo que al evaluar la producción hormonal de macroadenomas con valores de PRL normales o aún con leves incrementos, más aún si existe clínica compatible con hiperprolactinemia, debe solicitarse determinaciones de PRL en muestras diluidas (1:100) para superar este artefacto y obtener un resultado fidedigno (Dias, Vasconcellos, & Oliveira, 2016; Molitch, 2015).

Valoración de la función hipofisaria.

En aquellos pacientes con macroadenoma hipofisario se debe realizar una evaluación sobre la función hipofisaria para ver si existe insuficiencia o una secreción conjunta de PRL-GH (acromegalia).

2.3.2.6.2. Diagnóstico imagenológico.

Resonancia magnética de la región sellar (RNM) nos permite observar y clasificar a los prolactinomas según su tamaño en microprolactinoma menor a 10mm; macroprolactinoma mayor a 10 mm, prolactinoma gigante mayor a 40 mm de diámetro (Romijn, 2014).

2.3.2.7. Tratamiento del prolactinoma.

Los objetivos del tratamiento son niveles de PRL normal o que se encuentren en valores que permitan normalizar la función reproductiva y disminuir el tamaño del tumor.

2.3.2.7.1. Tratamiento clínico

2.3.2.7.1.1. Agonistas de dopamina.

A) Bromocriptina: Primer agonista sintético de la DA, con una vida media plasmática corta. Estudios han demostrado que la cabergolina presenta mejor eficacia en controlar los

niveles de PRL, reducción del tamaño tumoral y con menores efectos adversos que bromocriptina por lo que esta última ha sido desplazada del tratamiento actual (Romijn, 2014).

B) Cabergolina: Agonista específico de los receptores D2, es el fármaco de primera línea para tratamiento de prolactinomas, entre sus ventajas respecto a la bromocriptina es su vida media plasmática de 65 horas por lo que se puede administrar dos veces por semana (Romijn, 2014).

Dosis inicial de 0,25- 2 mg/ semana máximo 3.5 mg/semana consigue reducir los niveles de PRL en un 85% de los casos con una reducción de la masa en un 80%, las determinaciones objetivas de PRL se pueden evidenciar a los 6 meses en el 81% de los pacientes (cabergolina 0,25- 2 mg/ semana) (Romijn, 2014). Existen ensayos como el de Bhansali **et al.**, con una muestra de 50 pacientes con macroprolactinomas concluyeron que la acumulación rápida de dosis del fármaco aumenta su eficacia (Bhansali **et al.**, 2010).

Existen estudios que han evaluado otros beneficios del uso de cabergolina derivados de normalizar los niveles séricos de PRL, como es el estudio ejecutado por De Rosa **et al.**, que caracterizó en un lapso de 24 meses la cinética del esperma en hombres sin embargo se evidenció que este plazo no fue suficiente para restaurar completamente dicha función pero sí existió una mejoría en el 66% de los pacientes (De Rosa **et al.**, 2006).

Entre los efectos adversos se encuentra náusea, cefalea, hipotensión postural y rara vez valvulopatías, por lo que algunos autores recomiendan la realización de ecocardiograma al inicio de tratamiento y de control (Bronstein, 2017).

Prolactinomas resistentes a los agonistas dopaminérgicos:

Entre el 10-15% de pacientes en tratamiento con cabergolina presentan mala respuesta clínica definida por: persistencia de los niveles elevados de PRL; ausencia en la disminución del tamaño del prolactinoma en más del 50% (Romijn, 2014). La resistencia a cabergolina puede ser indicativo de tumores con evolución más agresiva (Vroonen, Petrossians, Tamagno, & Beckers, 2012).

2.3.2.7.2. Tratamiento quirúrgico.

Cirugía transesfenoidal: presenta tasas de remisión de microprolactinomas 70-80%; para macroprolactinomas 40%, con una recurrencia a largo plazo 20% (Molitch, 2015). Se indica en pacientes que no se consiguen objetivos de los niveles de PRL pese a las altas dosis de cabergolina, macroprolactinomas que produzcan compresión del quiasma, alteraciones visuales con mala respuesta al tratamiento clínico, apoplejía sintomática; se puede realizar como un método de citoreducción inicial con el objetivo de utilizar dosis más bajas del tratamiento farmacológico (Bronstein, 2017).

Componentes que favorecen la resolución quirúrgica:

- Experiencia del neurocirujano
- Niveles de PRL < 200 ng/mL
- Dimensiones del tumor y que no sea invasivo (Bronstein, 2017).

2.3.2.7.3. Otros tratamientos.

Radioterapia: tiene indicaciones específicas, detalladas a continuación:

-Prolactinomas con resistencia a cabergolina (no controlados con tratamiento farmacológico ni quirúrgico) (Bronstein, 2017).

Efectos adversos post radioterapia: insuficiencia adenohipofisaria, daño del nervio óptico, ECV (enfermedad cerebrovascular), desarrollo de tumores secundarios (Bronstein, 2017).

2.3.2.7.4. Seguimiento.

Niveles de PRL dentro de objetivos monitoreo cada 3-6 meses durante el primer año y posteriormente cada 6-12 meses (Molitch, 2015).

Macroprolactinomas control con RNM hasta alcanzar la disminución máxima del tumor posteriormente depende de los niveles de PRL.

CAPITULO III.

3. JUSTIFICACIÓN Y METODOLOGÍA.

3.2. Hipótesis.

Las características clínicas y de laboratorio de pacientes afectados por prolactinomas atendidos en el servicio de Endocrinología del H.E.E., son similares a las presentadas en estudios internacionales.

3.1. Justificación.

En la actualidad son limitados los estudios y reportes sobre adenomas hipofisarios y especialmente prolactinomas, que nos permitan evaluar diferentes patrones de presentación clínica y de laboratorio en nuestra comunidad; tampoco contamos con un protocolo estandarizado que facilite el diagnóstico e instauración oportuna de tratamientos.

A este respecto, cabe mencionar al proyecto de tesis realizado por Echeverría y Mancero en el Hospital Universitario de Guayaquil durante el periodo 2013-2015, donde se notificó al prolactinoma como el tumor de mayor frecuencia 40% (45 pacientes) en una muestra de 112 pacientes (Echeverría & Mancero, 2016).

El presente proyecto tiene como finalidad dilucidar algunas de las incógnitas en relación al perfil diagnóstico de esta patología, a través de la caracterización clínica y de laboratorio de pacientes con prolactinomas atendidos en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo (H.E.E) durante el periodo enero 2015- enero 2018.

Hasta la fecha no existen reportes nacionales sobre prolactinomas en revistas científicas indexadas, esta investigación será la base para una publicación posterior a la aprobación de la tesis de postgrado. Es así, que con el análisis sistemático de registros obtenidos de un

hospital con alto flujo de pacientes con patología hipofisaria, puede aspirarse a generar protocolos que permitan optimizar el diagnóstico y tratamiento de las personas afectas en función a datos propios y confiables.

3.3. Objetivos del proyecto.

3.3.1. Objetivo general

Identificar las principales características clínicas y de laboratorio de los pacientes afectados por prolactinomas atendidos en el servicio de Endocrinología del H.E.E.

3.3.2. Objetivos específicos

- 1.** Determinar las principales características demográficas de la población en estudio.
- 2.** Identificar las principales manifestaciones clínicas de los pacientes afectados por prolactinomas.
- 3.** Establecer las principales alteraciones bioquímicas- hormonales de los pacientes con diagnóstico de prolactinoma.

3.4. Metodología.

3.4.1. Tipo de estudio.

Se trata de un estudio Descriptivo Retrospectivo Transversal, realizado en el H.E.E., durante el periodo enero 2018 a julio 2018.

3.4.2. Operacionalización de variables.

Tabla 5. Operacionalización de variables.

Variable	Definición	Indicador	Escala operacional	Tipo de variable	Medida estadística
Sexo	Nuestra anatomía como femenino o masculino	Fenotipo	1. Masculino 2. Femenino	Cualitativa nominal	Porcentaje
Edad de diagnóstico	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo. Clasificación utilizada por OMS y MSP.	Años	1. 15-19 2. 20-49 3. 50-64 4. Mayor a 65	Cuantitativa discreta	Porcentaje
Etnia	Son grupos étnicos en que se divide la especie humana teniendo en cuenta ciertas características físicas distintivas	Antropología	1. Afroecuatoriano 2. Mestizo 3. Indígena	Cualitativa nominal	Porcentaje
Procedencia	Lugar de nacimiento	Demografía	1. Costa 2. Sierra 3. Oriente 4. Región Insular	Cualitativa nominal politómica	Porcentaje
Alteraciones del campo visual.	El campo visual es el área que percibe el ojo al mirar hacia adelante sin mover la cabeza, la pérdida del campo visual secundario a los tumores, se utilizará los resultados de campimetría computarizada al inicio de la enfermedad	Alteraciones en la campimetría : Presencia Ausencia	1. Sí. 2. No.	Cualitativa nominal dicotómica.	Proporción

	(hemiapnosias: ceguera que afecta mitad del campo visual, etc.).				
Cefalea	Dolor de cabeza, trastorno más frecuente del sistema nervioso.	Presencia Ausencia	1. Sí 2. No	Cualitativa nominal dicotómica.	Proporción
Galactorrea	Es la salida anormal de leche o líquido en los pezones, fuera de periodos de lactancia en las mujeres o en un hombre.	Presencia Ausencia	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica	Proporción
Ginecomastia	Agrandamiento patológico de una o ambas glándulas mamarias en el hombre	Presencia Ausencia	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica	Proporción
Alteraciones menstruales	Son alteraciones que ocurren en el cuerpo de la mujer vinculadas a la menstruación. Amenorrea primaria: sin antecedentes de menstruación. Amenorrea secundaria: cese de la menstruación después de un tiempo variable. Oligomenorrea: intervalos entre episodios de sangrado uterino superiores a 35 días.	Tipo de alteración.	1. Amenorrea primaria 2. Amenorrea secundaria 3. Oligomenorrea 4. Ninguna.	Cualitativa nominal politómica	Proporción

Disfunción sexual	Es la dificultad durante cualquier etapa del acto sexual (que incluye deseo, excitación, orgasmo y resolución).	Presencia Ausencia	1.Si 2.No	Cualitativa nominal dicotómica	Proporción
Infertilidad	Es una enfermedad que afecta a la pareja, en donde ésta se ve imposibilitada para concebir un hijo naturalmente o de llevar un embarazo a término después de 1 año de relaciones sexuales constantes	Presencia Ausencia	1.Si 2.No	Cualitativa nominal dicotómica	Proporción
Hipogonadismo central	Secundario a un trastorno del eje hipotálamo hipofisario. En varones: gonadotrofinas (LH y FSH) y testosterona bajas. En mujeres: amenorrea.	Presencia Ausencia	1. Si 2. No	Cualitativa nominal dicotómica.	Proporción
Insuficiencia adrenal secundaria	Trastorno en el que la corteza no produce suficientes hormonas esteroides (cortisol bajo).	Presencia Ausencia	1. Sí 2. No	Cualitativa nominal dicotómica.	Proporción
Hipotiroidismo central	T4L baja, TSH normal o disminuida.	Presencia Ausencia	1. Sí 2. No	Cualitativa nominal dicotómica.	Proporción
		Presencia	1. Sí		Proporción

Déficit de GH	Es una afección caracterizada por la ausencia parcial de GH detectable en plasma o suero.	Ausencia	2. No	Cualitativa nominal dicotómica.	
Índice de masa corporal	Estado nutricional determinado por la razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo.	Medidas antropométricas	1. Bajo peso < 18.5 kg 2. Peso adecuado 18.5 a 24.9 kg 3. Sobrepeso > o = a 25 kg 4. Obesidad > o = a 30 kg	Cualitativa nominal politómica	Proporción
Niveles de PRL	Constituye la cantidad de hormona prolactina producida por la hipófisis en el cuerpo.	Concentraciones en sangre	Cantidades	Cuantitativa discreta.	Porcentaje
Clasificación del tumor según el tamaño	Pueden clasificarse según el tamaño	Microprolactinoma, macroprolactinoma, prolactinoma gigante	1. Microprolactinoma < 1cm 2. Macroprolactinoma 1-4 cm 3. Prolactinoma gigante >4cm	Cualitativa nominal.	Porcentaje
Clasificación del tumor por su invasión al seno	Clasificación de Knosp. Ver anexo N° 2.	Clasificación de Knosp	1. Grado 0 2. Grado 1 3. Grado 2 4. Grado 3 5. Grado 4	Cualitativa nominal.	Proporción

cavernoso

Síntoma motivo de primera consulta	Síntoma que conlleva al paciente a solicitar ayuda médica	Síntomas	1. Por hiperprolactinemia 2. Por efecto de masa 3. Mixtos	Cualitativa nominal politómica	Proporción
Tratamiento inicial	Conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o alivio de las enfermedades	Tipo de tratamiento	1. Farmacológico 2. Quirúrgico	Cualitativa politómica	Porcentaje

Elaborado por Nubia Fuentes, julio 2018.

3.4.3. Criterios de inclusión y exclusión.

3.4.3.1. Criterios de inclusión:

Pacientes ecuatorianos y ecuatorianas con diagnóstico de prolactinoma atendidos en el servicio de Endocrinología del H.E.E.

3.4.3.2. Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de un tumor diferente al prolactinoma.
- Pacientes con datos incompletos en la historia clínica.
- Pacientes con diagnóstico de prolactinoma extranjeros.

3.4.4. Universo y muestra.

La población objeto de estudio es el universo de los pacientes ecuatorianos y ecuatorianas del H.E.E., con diagnóstico de prolactinoma tanto de la consulta externa como de

hospitalización que cumplan con los criterios de inclusión del estudio durante enero 2015 - enero 2018.

Cabe recalcar que la casa de salud de donde se obtiene la muestra es un hospital de referencia nacional, por lo que su población incluye a pacientes de todas las regiones del país.

3.4.5. Procesamiento de la recolección de información:

3.4.5.1. Fuentes:

- Historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de prolactinoma.

3.4.5.2. Instrumento:

- Base de datos donde se recolectará toda la información de las historias clínicas de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

3.4.5.3. Plan de análisis de datos:

3.4.5.3.1. Descripción de resultados.

Se realizará las pruebas de estadística descriptiva utilizando porcentajes y proporciones para el análisis de datos de variables cuantitativas según corresponda (tablas de frecuencia, porcentajes).

El RR (riesgo relativo) se calculó para asociaciones y diferencias en distribución de variables cualitativas mediante tablas de contingencia (tablas 2x2).

3.4.5.3.2. Programa estadístico.

SPSS IBM versión 23 para tabulación de variables además de elaboración de la base de datos.

CAPÍTULO IV.

4. RESULTADOS DEL ESTUDIO.

Se analizaron 110 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de prolactinoma atendidos en el servicio de Endocrinología del H.E.E. Cumplieron con los criterios de inclusión (motivos de eliminación: datos incompletos en historias clínicas) 100 expedientes.

De esta muestra (n=100) 83% son mujeres y 17% hombres. Con una relación mujer: hombre de 4.8:1. Más de la mitad (80%) correspondieron al grupo de adultos jóvenes con edad promedio de 31.5 años, con un rango entre 15 a 66 años. La etnia mestiza fue predominante con 81%, seguida de la etnia indígena con 13% y afroecuatoriana con 6% respectivamente. La gran mayoría de los sujetos provenían de la Sierra ecuatoriana 85% (Tabla 6).

Tabla 6. Variables demográficas del estudio.

Grupo de variable	Válido	Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Masculino	17	17.0
	Femenino	83	83.0
Edad	15-19 años	13	13.0
	20-49 años	80	80.0
	50-64 años	6	6.0
	> 65 años	1	1.0
Etnia	Afroecuatoriana	6	6.0
	Mestiza	81	81.0
	Indígena	13	13.0
Procedencia	Costa	13	13.0
	Sierra	85	85.0
	Oriente	2	2.0

Elaborado por: Nubia Fuentes. Servicio de Endocrinología del H.E.E., julio 2018 . *n=100.

En relación al índice de masa corporal (I.M.C.), únicamente el 36% se encontraban con un peso adecuado, mientras el 64% presentó alguna alteración relacionado con sobrepeso u obesidad (Tabla 7).

Tabla 7. Índice de masa corporal de los sujetos estudio.

Válidos	Frecuencia	Porcentaje
Peso adecuado	36	36.0
Sobrepeso	41	41.0
Obesidad	23	23.0
Total	100	100.0

Elaborado por: Nubia Fuentes. Servicio de Endocrinología del H.E.E., julio 2018 . *n=100.

Según su tamaño, la mayor parte de los pacientes al momento del diagnóstico presentaban macroprolactinomas 55% (con 4 prolactinomas gigantes); seguidos de los microprolactinomas 45% (Tabla 8).

Tabla 8. Clasificación del Prolactinoma de acuerdo a su tamaño.

Válidos	Frecuencia	Porcentaje
Microprolactinomas	45	45.0
Macroprolactinomas	51	51.0
Prolactinomas gigantes	4	4.0
Total	100	100.0

Elaborado por: Nubia Fuentes. Servicio de Endocrinología del H.E.E., julio 2018. *n=100.

En la siguiente tabla se puede observar que el grado 2,1, 3 de la clasificación del tumor de acuerdo a su invasión al seno cavernoso han sido reportados con mayor frecuencia (Tabla 9).

Tabla 9. Clasificación de Knosp.

Válidos	Frecuencia	Porcentaje
Grado 0	14	14.0
Grado 1	25	25.0
Grado 2	28	28.0
Grado 3	18	18.0
Grado 4	15	15.0
Total	100	100.0

Elaborado por Nubia Fuentes. Servicio de Endocrinología del H.E.E., julio 2018. *n=100.

Mediante pruebas de estadística inferencial se obtuvo la mediana de los niveles de PRL del total de la muestra (n=100) correspondiendo a 256.5 ng/mL con un valor mínimo de 25 ng/mL máximo de 19651 ng/mL; sin embargo es pertinente mencionar que no se encontraron los niveles de PRL iniciales de 32 de estos pacientes previo al tratamiento inicial (clínico / quirúrgico).

Por razones antes mencionadas se obtuvo la mediana de los niveles de PRL de los 68 pacientes que no se encontraban recibiendo ningún tratamiento previo a la primera determinación de PRL, misma que fue de 470 ng/mL rango entre 101 y 19651 ng/mL. Situándose la mediana en 450 ng/mL para sexo femenino y 1500 ng/mL para sexo masculino.

A continuación se detallan los niveles de PRL obtenidos de acuerdo al tamaño del prolactinoma en el grupo sin tratamiento previo (Tabla 10).

Tabla 10. Mediana de los niveles de PRL según el tamaño del prolactinoma.

Niveles de PRL (ng/mL)	Microprolactinomas	Macroprolactinomas
Mediana	224	1500
Mínimo	101	205
Máximo	522	19651

Elaborado por: Nubia Fuentes. Servicio de Endocrinología H.E.E., julio 2018. *n=27 microprolactinomas, *n=41 macroprolactinomas. Para prolactinomas gigantes (n=4) la mediana de los niveles de PRL fue de 5669 ng/mL (2625-19651). La electroquimioluminiscencia es la técnica utilizada para determinar los niveles de PRL en el H.E.E., con un valor de referencia de 1.90- 25 ng/mL (equipo Cobas E411).

Manifestaciones clínicas grupo femenino.

Motivo de la primera consulta.

Entre los motivos de consulta inicial en el grupo femenino (n=83), la mayor parte (73.5% n=61) manifestó síntomas asociados a hiperprolactinemia principalmente alteraciones del ciclo menstrual y galactorrea. Las manifestaciones clínicas por efecto de masa (cefalea y alteración de campos visuales) fueron reportados en 12% (n=10). Sintomatología mixta, consecuencia de hiperprolactinemia y efectos de masa tumoral (por ejemplo: trastornos visuales) se reportaron en 14.5% de la muestra (n=12) (Tabla 11).

Tabla 11. Síntomas que motivaron la primera consulta en mujeres.

Válidos	Frecuencia	Porcentaje
Síntomas por hiperprolactinemia	61	73.5
Síntomas por efecto de masa	10	12.0
Síntomas mixtos	12	14.5
Total	83	100.0

Elaborado por Nubia Fuentes. Servicio de Endocrinología del H.E.E., julio 2018. *n=83. *Síntomas mixtos son aquellos que consultaron tanto por síntomas de hiperprolactinemia como por efecto de masa.

Síntomas y signos.

La galactorrea fue el principal síntoma reportado 88% (n=73) seguido por alteraciones menstruales 87.8% (n=72). Cefalea fue referida en 49.4% (n=41); alteraciones del campo visual según resultados de campimetría 19.3% (n=16). Otras manifestaciones endocrinológicas incluyeron: infertilidad 72.3% (n=60), hipotiroidismo central 24.1% (n=20); insuficiencia adrenal 6% (n=5). Del total de las pacientes femeninas solo se obtuvieron resultados de IGF1 (para determinar suficiencia de hormona de crecimiento – GH-) en 21 individuos de los cuales 14.3% presentó déficit de la misma. Datos sobre disfunción sexual se reportó solo en 23 pacientes, siendo afirmativa en el 47.8% de los casos (Tabla 12).

Tabla 12. Manifestaciones clínicas evidenciadas en el sexo femenino.

Variables	Válidos	Frecuencia	Porcentaje
Alteraciones menstruales n=82	Amenorrea primaria	13	15.9
	Amenorrea secundaria	47	57.3
	Oligomenorrea	12	14.6
	Ninguna	10	12.2
Galactorrea n=83	Sí	73	88.0
	No	10	12.0
Disfunción sexual n=23	Sí	11	47.8
	No	12	52.2
Infertilidad n=83	Sí	60	72.3
	No	23	27.7
Hipotiroidismo central n=83	Sí	20	24.1
	No	63	75.9
Insuficiencia adrenal	Sí	5	6.0

n=83	No	78	94.0
Déficit de GH	Sí	3	14.3
n=21	No	18	85.7
Cefalea	Sí	41	49.4
n=83	No	42	50.6
Alteración del campo visual	Sí	16	19.3
(Campimetría) n=83.	No	67	80.7

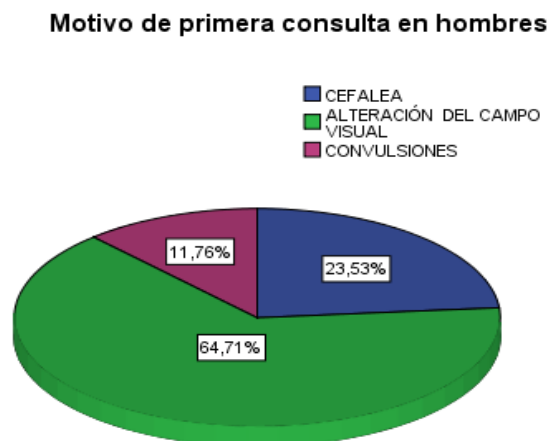
Elaborado por Nubia Fuentes. Servicio de Endocrinología del H.E.E., julio 2018. *La muestra para el mayor porcentaje de las variables fue n=83; excepto para aquellas variables donde no se obtuvieron datos de todas las pacientes: disfunción sexual n= 23 y déficit de GH n=20. En una paciente femenina no se pudo aplicar el concepto de alteraciones menstruales por histerectomía previa n=82.* La alteración del campo visual fue catalogada de acuerdo a la presencia o ausencia de alteraciones en la campimetría.

Manifestaciones clínicas grupo masculino.

Motivo de la primera consulta.

Los hombres solicitaron atención médica por: alteración del campo visual 64.7% (n=11), cefalea 23.5% (n=4) , convulsiones 11.8% (n=2) (Figura 4).

Figura 4. Motivo de primera consulta en el sexo masculino.



Elaborado por: Nubia Fuentes. Servicio de Endocrinología del H.E.E., julio 2018. *n=17.

Síntomas y signos.

En el sexo masculino la manifestación clínica evidenciada con mayor frecuencia fue la cefalea 94.1%, seguida de alteraciones del campo visual por campimetría 88.2%. Entre otras manifestaciones tenemos que infertilidad e hipogonadismo central comparten un 88.2% respectivamente, hipotiroidismo central 64.7%, insuficiencia adrenal 23.5%. La ginecomastia se evidenció 60.0%. Resultados de IGF1 (para determinar suficiencia hormonal de GH) se obtuvieron en 15 pacientes de los cuales 6 presentaron déficit de la misma. Del total de la muestra se obtuvieron datos de 7 pacientes para disfunción sexual, siendo afirmativa en 42.9% (Tabla 13).

Tabla 13. Manifestaciones clínicas evidenciadas en el sexo masculino.

Variables	Válidos	Frecuencia	Porcentaje
Cefalea n=17	Sí No	16 1	94.1 5.9
Pérdida del campo visual (Campimetría) n=17	Sí No	15 2	88.2 11.8
Ginecomastia n=10	Sí No	6 4	60.0 40.0
Disfunción sexual n=7	Sí No	3 4	42.9 57.1
Infertilidad n=17	Sí No	15 2	88.2 11.8
Hipogonadismo central n=17	Sí No	15 2	88.2 11.8
Hipotiroidismo central n=17	Sí No	11 6	64.7 35.3
Insuficiencia adrenal n=17	Sí No	4 13	23.5 76.5
Déficit de GH	Sí	6	40.0

Tabla 15. Prolactinoma: Defectos del campo visual (campimetría) vs tamaño.

Alteración campo visual		Macroprolactinoma	Microprolactinoma	Total
Sí	Recuento	31	0	31
	% Campo visual	100%	0%	100%
No	Recuento	24	45	69
	% Campo visual	34.8%	65.2%	100.0%
Total	Recuento	55	45	100

Elaborado por Nubia Fuentes. Servicio de Endocrinología del H.E.E., julio 2018. *n=100. Se presentaron alteraciones del campo visual en los 4 prolactinomas gigantes.

Los macroprolactinomas presentaron un RR de 2.01 con IC 95%, 1.29-3.13 para desarrollar cefalea (Tabla 16).

Tabla 16. Prolactinoma: Cefalea vs tamaño.

Cefalea		Macroprolactinoma	Microprolactinoma	Total
Sí	Recuento	40	17	57
	% Cefalea	70.2%	29.8%	100%
No	Recuento	15	28	43
	% Cefalea	34.9%	65.1%	100%
Total	Recuento	55	45	100

Elaborado por Nubia Fuentes. Servicio de Endocrinología del H.E.E., julio 2018. *n=100.

El 78% de los pacientes presentaron algún grado de hipopituitarismo. Los macroprolactinomas tienen un RR de 2.3 con IC 95%, 1.14-4.65 de presentar hipopituitarismo (Tabla 17) .

Tabla 17. Prolactinoma: Hipopituitarismo vs tamaño.

Hipopituitarismo		Macroprolactinoma	Microprolactinoma	Total
Sí	Recuento	49	29	78
	% Hipopituitaris.	62.8%	37.2%	100.0%
No	Recuento	6	16	22
	% Hipopituitaris.	27.3%	72.7%	100.0%
Total	Recuento	55	45	100

Elaborado por Nubia Fuentes. Servicio de Endocrinología H.E.E., julio 2018. El hipopituitarismo se presentó en el 100% de prolactinomas gigantes y 88.2% de macroprolactinomas.

El tratamiento inicial instaurado a los pacientes fue clínico 91% (cabergolina 96.7% y bromocriptina 3.3%); o quirúrgico 9% de los casos.

CAPÍTULO V.

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

En una cohorte de 100 pacientes con prolactinomas, como la del presente estudio, se reflejan patrones de morbilidad que pueden compararse con experiencias previamente reportadas en la literatura científica.

En este estudio se evidenció que la mayor parte de pacientes con prolactinoma la constituyeron mujeres (83%); entre los 20-49 años (promedio de 31.5), resultados que se corroboran, a los obtenidos por Cecenarro **et al.**, y Albiero **et al.**, en Argentina; Henao y Rojas, en Colombia (Albiero *et al.*, 2010; Cecenarro, Fantón, Estario, Papalini, & Estario, 2015; Henao & Rojas, 2014).

Además se constató un predominio de la etnia mestiza (81%), lo que difiere con otras series de estudios realizados en Norte América por McDowell **et al.**, 2011; y en Reino Unido por Maile **et al.**, donde observaron una mayor prevalencia de la raza negra para tumores hipofisarios (Maile, Barnes, Finlayson, Sayeed, & Ali, 2016). Posiblemente esta discordancia sea el resultado de las obvias diferencias étnicas que tenemos con estas regiones; sin mencionar que tampoco disponemos de otros ensayos a nivel nacional que permitan conocer a ciencia cierta la correlación entre prolactinomas vs etnia.

El 64% de los sujetos del estudio presentaron sobrepeso u obesidad. De acuerdo a datos obtenidos por la OMS en 2016 más de 1900 millones de adultos padecían de sobrepeso, y de ellos más de 650 millones eran obesos (Organización Mundial de la Salud, 2018). El ENSANUT (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición) en 2013 reportó una prevalencia para sobrepeso y

obesidad de 62.8% (65.5% en el sexo femenino y 60% en el masculino); lo que implica que de cada 10 ecuatorianos 6 presentan alguna de las alteraciones antes mencionadas (Freire et al., 2013).

En la actualidad algunos autores han investigado los mecanismos de la probable relación entre prolactinomas con sobrepeso u obesidad, aunque hasta la fecha sus resultados no han sido concluyentes. Entre ellos podemos citar a los realizados por Breyer **et al.**, en Brazil; Greenman **et al.**, en Israel; Schmid **et al.**, en Suiza (Breyer et al., 2015; Greenman, Tordjman, & Stern, 1998; Schmid, Goede, Hauser, & Brändle, 2006).

La mediana para los niveles de PRL fue de 470 ng/mL cifra que difiere de la serie de Henao y Rojas quienes reportan una mediana de 111 ng/mL (Henao & Rojas, 2014). En un estudio multicéntrico brasileño sobre etiología de hiperprolactinemia se demostró que el 56.2% (n=694) de la población (n=1234) presentó diagnóstico de prolactinoma (Vilar **et al.**, 2008). Se concluyó además que niveles de PRL iguales o mayores a 500 ng/mL son exclusivos de dichos tumores, cifras menores correspondieron a causas misceláneas que incluían macro y microprolactinomas e hiperprolactinemias de otros orígenes (macroprolactina, fármacos, otros adenomas hipofisarios, etc.).

Nuestro valor de la mediana de PRL para prolactinomas gigantes fue de 5669 ng/mL. Por otro lado, en otra serie mexicana de prolactinomas gigantes la mediana de los niveles de PRL fue 6667 ng/mL (Espinosa **et al.**, 2016). Adicionalmente en Europa, en el ensayo realizado por Kyritsi **et al.**, 2018 se refieren que niveles de PRL superiores a 85.2 ng/mL son altamente sospechosos de prolactinoma por lo que se requiere efectuar estudios de imagen.

En la serie de Vilar **et al.**, 2008, no se evidencia microprolactinomas con valores de PRL mayores a 525 ng/mL dato semejante al obtenido en nuestra serie; sin embargo respecto a macroprolactinomas, los valores mínimos reportados fueron de 100 ng/mL contrastando con los valores de nuestro estudio con niveles mínimos de 205 ng/mL (tumor de 10 mm).

En el presente trabajo, 51% de la población presentó macroprolactinomas, 45% microprolactinomas y 4% prolactinomas gigantes a diferencia de reportes obtenidos en América Latina mencionados donde predominan los microprolactinomas (Cecenarro **et al.**, 2015; Henao & Rojas, 2014; Vilar **et al.**, 2008). Por el contrario, en Pakistán Malik **et al.**, 2014 demostró un predominio de macroprolactinomas 66.2%. Se interpreta que dicha similitud en cuanto al porcentaje de macrotumores al inicio del seguimiento entre la serie del H.E.E. y el reporte de Malik **et al.**, observada en dos países con condiciones socioeconómicas similares (Banco Mundial, 2017), sea atribuible al retraso en la consulta médica al especialista (endocrinólogo).

Otros autores reportaron un predominio de los microprolactinomas en el sexo femenino y de macroprolactinomas en el masculino resultados concordantes con nuestra investigación. Los hombres presentan 2.18 veces mayor riesgo de macroprolactinomas con IC 95% (Aljabri, Bokhari, Assiri, Alshareef, & Khan, 2016; Malik **et al.**, 2014; Moraes, Marques, Vieira, & Gadelha, 2013).

Los prolactinomas gigantes son raros, y solo se disponen de ensayos con muestras pequeñas. Por ejemplo, el estudio retrospectivo de Shimon **et al.**, 2016, con una muestra conformada por 16 hombres y 2 mujeres con tumores de tamaño entre 60-92 mm. El ensayo de Espinosa **et al.**, 2016 en México de un total de 292 pacientes con diagnóstico de prolactinoma, 47 casos (16%) correspondieron a prolactinomas gigantes (>40 mm), de ellos 42 eran hombres.

El fundamento por el cual los hombres presentaron prolactinomas de mayor tamaño podría radicar en retraso del diagnóstico (Mcdowell **et al.**, 2011); la publicación de Shimon **et al.**, 2014, no atribuye una relación entre capacidad proliferativa y características agresivas de los prolactinomas gigantes. Sin embargo, un ensayo sugiere que los hombres tienen una mayor capacidad proliferativa de los adenomas hipofisarios por lo que los prolactinomas gigantes son casi exclusivos de este género. En nuestra serie estos últimos se presentaron solo en varones (Delgrange, Trouillas, Maiter, Donckier, & Tourniaire, 1997).

Entre los síntomas que motivaron la primera consulta en mujeres, predominaron (73.5%) efectos directos de hiperprolactinemia tales como: galactorrea aislada, (39.8%), alteraciones menstruales en forma aislada (15.7%) y un cuadro clínico con ambos síntomas se presentó en 14.5% de los casos. En varones predominaron los trastornos visuales (64.7%). Para ambos géneros, los hallazgos fueron semejantes a otras publicaciones realizadas a nivel del continente (Albiero **et al.**, 2010; Cecenarro et al., 2015; Henao & Rojas, 2014) .

Las manifestaciones clínicas evidenciadas durante el interrogatorio dirigido en el sexo femenino fueron: galactorrea 88%; alteraciones menstruales 87.8% (amenorrea secundaria 57.3%, amenorrea primaria 15.9%; oligomenorrea 14.6%); cefalea 49.4%; alteraciones del campo visual 19.3%. En el sexo masculino: cefalea 94.1%, trastornos del campo visual 88.2%; clínica semejante a las descrita en otras series (Albiero **et al.**, 2010; Henao & Rojas, 2014).

La cefalea es una manifestación común y dependiendo de sus características y síntomas acompañantes podría sospecharse como probable etiología una lesión tumoral pituitaria. Nosotros reportamos un RR de 2.01 para desarrollar cefalea en el caso de macroprolactinomas. Algunos ensayos refieren factores de riesgo para desarrollar este síntoma: tumores altamente

proliferativos (Ki67), invasión al seno cavernoso, y por último antecedentes personales/familiares de cefalea. No obstante estos resultados aún son controvertidos (Arafah, Prunty, Ybarra, Hlavin, & Selman, 2000; Levy, Matharu, Meeran, Powell, & Goadsby, 2005; Schankin **et al.**, 2012).

En el presente estudio los macroprolactinomas presentaron 2.87 veces mayor riesgo de disturbios visuales. Autores como Ho, Huang, & Ho, 2015 (Taiwán), informaron que tumores mayores a 2 cm podrían ocasionar defectos visuales. Adicionalmente en la serie de Espinosa **et al.**, 2016, los prolactinomas gigantes evidenciaron alteraciones del campo visual en el 79% y cefalea en el 74.5%.

En nuestra serie el hipopituitarismo se presentó en el 78% de los casos. En otros estudios como en el ensayo de Peng **et al.**, 2016 (China) el 89.2% (n=102) de hombres con prolactinomas presentaron hipopituitarismo. En la serie de Espinosa **et al.**, 2016, en el grupo de prolactinomas gigantes se identificó el déficit de por lo menos una hormona pituitaria en el 98% de los casos; sin embargo, no hubo una relación estadística entre el panhipopituitarismo (17%) y el tamaño tumoral. El estudio de Tirosh **et al.**, 2014 (Israel), con una muestra de 81 pacientes con macroprolactinomas se evidenció una correlación entre hipopituitarismo y el tamaño del prolactinoma, datos semejantes al obtenido en nuestro estudio (Tirosh **et al.**, 2014).

El hipogonadismo e hipotiroidismo central fueron las alteraciones del perfil hipofisario presentadas con mayor frecuencia en nuestro estudio, lo que concuerda con otros reportes como el de Henao & Rojas, 2014; Espinosa **et al.**, 2016. Sin embargo, en nuestro caso podría existir subdiagnóstico de déficit de GH del adulto, ya que la medición de IGF1 se realizó solo en el 36% de pacientes.

Del total de la muestra el 91% de los casos recibió tratamiento farmacológico inicial. La mayoría fue tratado con cabergolina (96,7%), en pocos casos se utilizó bromocriptina (3,3%). Pese a que no se realizó un seguimiento para evaluar la respuesta terapéutica instaurada, se debe citar aquellos ensayos que describen la eficacia farmacológica valorada por disminución del tamaño tumoral, con agonistas dopaminérgicos. Es así que, la cabergolina se caracteriza por su efecto benéfico sobre la masa tumoral, disminución de los niveles de PRL e incluso normalización de dichos valores y, restablecimiento del eugonadismo (Vilar **et al.**, 2008; Cuevas **et al.**, 2013; Verhelst **et al.**, 1999).

Otras publicaciones sobre prolactinomas gigantes evidenciaron una excelente respuesta al tratamiento con cabergolina, pese al tamaño de dichos tumores. Además refirieron que la combinación del tratamiento quirúrgico más cabergolina constituye una buena opción en casos puntuales, a saber: resistencia farmacológica, defecto del campo visual que progresa rápidamente, signos de hipertensión intracraneal (Espinosa **et al.**, 2016; Huang, Zhai, Tang, Hui, & Wu, 2018; Moraes **et al.**, 2013; Shimon **et al.**, 2016).

Uno de los problemas con el uso de los agonistas dopaminérgicos es la falta de consenso sobre interrupción del tratamiento tras conseguir el objetivo terapéutico, la publicación de Biswas **et al.**, 2005 (Gales) con N=89; notificó una duración del tratamiento por 2-3 años, informando una recidiva del 64% en un lapso de 9.6 meses (Biswas **et al.**, 2005). El estudio de Yoo **et al.**, 2018 (E.E.U.U.), reportó una remisión del 72% tras la suspensión del fármaco, siendo los macroprolactinomas los más propensos a la misma (Yoo **et al.**, 2018).

En raras ocasiones se han descrito casos de prolactinomas resistentes al tratamiento clínico. Por ejemplo, en México se reportaron 8 pacientes resistentes a cabergolina; los autores

concluyeron como aspectos asociados: los niveles de PRL > 1000 ng/ml, tumor invasivo, sexo masculino, composición mixta, sobrepeso u obesidad (Márquez, Mendoza, Ramírez, & Mercado, 2011).

El procedimiento quirúrgico no es de primera elección para el tratamiento de prolactinomas sin embargo, existen publicaciones que evidencian la efectividad de la cirugía en la remisión tumoral. En Alemania, Kreutzer **et al.**, (N= 212) informaron una remisión total del 53.2%, con recidiva del 18.7% (Kreutzer et al., 2008). Babey **et al.**, en Suiza (N=34) reportaron remisión a largo plazo (33.5 meses) de los microprolactinomas y macroprolactinomas en 91% y 80% respectivamente (Babey, Sahli, Vajtai, Andres, & Seiler, 2011). Ikeda **et al.**, 2013 (N=138 mujeres) evidenció la curación quirúrgica a largo plazo del 89% de individuos.

Finalmente, en un estudio de revisión, otros tratamientos como radioterapia, quimioterapia (Temozolomide) fueron reservados para aquellos casos que no han logrado el control del efecto de masa de los prolactinomas gigantes con las terapéuticas habituales (Moraes et al., 2013).

CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DEL ESTUDIO.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

6.1. Conclusiones

- Este proyecto permitió conocer las características demográficas, clínicas y bioquímico-hormonales de los prolactinomas en nuestra localidad.
- Hubo un predominio de prolactinomas en mujeres, mestizas con edad promedio de 31.5 años, en su mayoría provenientes de la región Sierra.
- La mayor parte de los sujetos fueron diagnosticados de macroprolactinomas 55% (prolactinomas gigantes 4%), seguidos de microprolactinomas 45%.
- La mediana de PRL fue de 470 ng/ml cifra que difiere de otros estudios donde se obtuvieron valores inferiores.
- Las principales manifestaciones clínicas en el sexo femenino fueron consecuencia de la hiperprolactinemia y en menor grado efectos de masa tumoral. Por otro lado, en los hombres los hallazgos que predominaron fueron por efectos compresivos del prolactinoma.
- El hipogonadismo central e hipotiroidismo central fueron las alteraciones del perfil hipofisario más frecuentemente reportadas.

6.2. Recomendaciones

- Establecer una base de datos digital para los pacientes de reciente diagnóstico de prolactinoma del H.E.E., que permita realizar un seguimiento estrecho de los mismos y

permitir estudios prospectivos. La evaluación de los efectos de cada modalidad de tratamiento utilizado, sería uno de los principales estudios a realizarse en el futuro.

- Realizar estudios multicéntricos a nivel nacional sobre prolactinomas que permitan una mejor caracterización de este grupo de pacientes.
- Implementar guías de diagnóstico y manejo para un correcto abordaje de dicha patología.

CAPÍTULO VII.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Aflorei, E., & Korbonits, M. (2014). Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *Journal of Neuro-Oncology*, *117*(3), 379–394. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1354-5>
- Albiero, C., Juarez, L., Longobardi, V., Danilowicz, K., Manavela, M., & Bruno, O. (2010).
ARTICULO ORIGINAL ANALISIS DE UN REGISTRO DE ADENOMAS
PITUITARIOS Resultados Se analizaron retrospectivamente datos recuperados Materiales y
métodos. *Medicina*, *70*, 415–420.
- Aljabri, K. S., Bokhari, S. A., Assiri, F. Y., Alshareef, M. A., & Khan, P. M. (2016). The
epidemiology of pituitary adenomas in a community-based hospital: A retrospective single
center study in Saudi Arabia. *Annals of Saudi Medicine*, *36*(5), 341–345.
<https://doi.org/10.5144/0256-4947.2016.341>.
- Arafah, B., Prunty, D., Ybarra, J., Hlavin, M., & Selman, W. (2000). The Dominant Role of
Increased Intracellular Pressure in the Pathogenesis of Hypopituitarism , Hyperprolactinemia ,
and Headaches in Patients with Pituitary Adenomas *. *The Journal of Clinical
Endocrinology & Metabolism*, *85*(5), 1789–1793.
- Athanasoulia, A., Ising, M., Pfister, H., Mantzoros, C., Stalla, G., & Sievers, C. (2012). Distinct
dopaminergic personality patterns in patients with prolactinomas: A comparison with
nonfunctioning pituitary adenoma patients and age-and gender-matched controls.
Neuroendocrinology, *96*(3), 204–211. <https://doi.org/10.1159/000335996>.
- Babey, M., Sahli, R., Vajtai, I., Andres, R., & Seiler, R. (2011). Pituitary surgery for small
prolactinomas as an alternative to treatment with dopamine agonists. *Pituitary*, *14*(3), 222–

230. <https://doi.org/10.1007/s11102-010-0283-y>.

Banco Mundial. (2017). Nuevas clasificaciones de los países según su nivel de ingreso: 2017-18.

Retrieved from <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>.

Ben, J., & Hnasko, R. (2001). Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocrine Reviews*, 22(6), 724–763. <https://doi.org/10.1210/er.22.6.724>.

Ben, J., Mershon, J., Allen, D., & Steinmetz, R. (1996). Extrapituitary prolactin: Distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocrine Reviews*, 17(6), 639–669. <https://doi.org/10.1210/er.17.6.639>.

Bhansali, A., Walia, R., Dutta, P., Khandelwal, N., Sialy, R., & Bhadada, S. (2010). Efficacy of cabergoline on rapid escalation of dose in men with macroprolactinomas. *Indian J Med Res*, (April), 530–535.

Binart, N., Bachelot, A., & Bouilly, J. (2010). Impact of prolactin receptor isoforms on reproduction. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 21(6), 362–368. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.01.008>.

Biswas, M., Smith, J., Jadon, D., McEwan, P., Rees, D., Evans, L., ... Davies, J. (2005). Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas. *Clinical Endocrinology*, 63(1), 26–31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02293.x>.

Breyer, B., Rothen, R., Zeni, D., García, C., Costa, M., Michielin, F., & Semmelmann, J. (2015). Nutritional and Metabolic Assessment in Overweight Patients With and Without Hyperprolactinemia Caused By Prolactinoma. *Evaluación Nutricional Y Metabólica En*

- Pacientes Con Sobrepeso Con Y Sin Hiperprolactinemia Causada Por Prolactinoma*. *Nutr Hosp.*, 32(5), 2030–2037. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.5.9673>.
- Bronstein, M. (2017). Prolactinomas. In *Principios Fundamentales de Tumores de Hipófisis*. (2017th ed., pp. 3–13). Argentina: Novartis Virtual. Retrieved from <http://www.virtual.novartis.com.ar/capitulos.aspx?id=1>.
- Bussade, I., Naliato, E., Mendonca, L., Violante, A., & Farias, M. (2007). Redução da Densidade Mineral Óssea em Mulheres na Mecname com Prolactinoma. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 51(9), 1522–1527.
- Casanueva, F., Molitch, M., Schlechte, J., Abs, R., Bonert, V., Bronstein, M., ... Giustina, A. (2006). Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical Endocrinology*, 65(2), 265–273. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02562.x>.
- Cecenarro, L., Rodrigo, E., Estario, P., Papalini, F., & Estario, M. (2015). Adenomas hipofisarios: Análisis de la casuística de 10 años. *Revista de La Facultad de Ciencias Médicas*, 72(1), 32–38.
- Chanson, P., & Maiter, D. (2017). *Prolactinoma. The Pituitary: Fourth Edition*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804169-7.00016-7>.
- Cooper, J., Bloom, F., & Roth, R. (1996). The biochemical basis of neuropharmacology., (7th .Ed), 293–351.
- Cuevas, J., Fernández, V., Rojas, D., Wohlk, N., González, Ó., & Torche, E. (2013). Resultados visuales en pacientes con macroprolactinoma tratados con agonistas de dopamina. *Revista Medica de Chile*, 141(6), 687–694. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872013000600001>.

- De Rosa, M., Ciccarelli, A., Zarrilli, S., Guerra, E., Gaccione, M., Sarno, A., ... Colao, A. (2006). The treatment with cabergoline for 24 months normalizes the quality of seminal fluid in hyperprolactinaemic males. *Clinical Endocrinology*, 307–313. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02461.x>.
- Delgrange, E., Trouillas, J., Maiter, D., Donckier, J., & Tourniaire, J. (1997). Sex-related difference in the growth of prolactinomas: A clinical and proliferation marker study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82(7), 2102–2107. <https://doi.org/10.1210/jc.82.7.2102>.
- Dias, M., Vasconcellos, L., & Oliveira, A. (2016). Hook effect and linear range in prolactin assays: distinct confounding entities. *Pituitary*, 19(4), 458–459. <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0632-3>.
- Díaz, G., Becú, D., & Libertun, C. (1994). Ontogeny of Angiotensin -II- Induced Prolactin Release in vivo and in vitro in Female and Male Rats. *Neuroendocrinology*, 59, 57–62. <https://doi.org/https://www.karger.com/Article/Abstract/126638>.
- Dorantes, A., Martínez, C., & Guzmán, A. (2012). *ENDOCRINOLOGÍA CLÍNICA* (4th ed.). México.
- Echeverría, I., & Mancero, A. (2016). *TEMA : Caracterización de adenomas hipofisarios en el Hospital Universitario de la ciudad de Guayaquil (2013-2015)*. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador.
- Ellis, J., Livesey, J., & Soule, S. (2006). Macroprolactin , big-prolactin and potential effects on the misdiagnosis of hyperprolactinemia using the Beckman Coulter Access Prolactin assay. *Clinical Biochemistry*, 39, 1028–1034. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2006.06.003>

- Espinosa, E., Sosa, E., Mendoza, V., Ramírez, C., Melgar, V., & Mercado, M. (2016). Giant prolactinomas: are they really different from ordinary macroprolactinomas? *Endocrine*, *52*(3), 652–659. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0791-7>.
- Freeman, M., Kanyicska, B., Lerant, A., & Nagy, G. (2000). Prolactin : Structure , Function , and Regulation of Secretion. *PHYSIOLOGICAL REVIEWS*, *80*(4), 1523–1631.
- Freire, W., Ramírez, M., Belmont, P., Mendieta, M., Silva, K., Romero, N., ... Monge, R. (2013). RESUMEN EJECUTIVO, TOMO I. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del Ecuador. ENSANUT-ECU 2011-2013*. Ministerio de Salud Pública/ Instituto Nacional de Estadísticas y censos.
- Gadelha, M., Trivellin, G., Hernández, L., & Korbonits, M. (2013). Genetics of Pituitary Adenomas. *Endocrine Tumor Syndromes and Their Genetics*, *41*, 111–140. <https://doi.org/10.1159/000345673>.
- Galoiu, S., Kertesz, G., Somma, C., Coculescu, M., & Brue, T. (2005). Clinical Expression of Big-big Prolactin and Influence of Macroprolactinemia upon Immunodiagnostic Tests. *Acta Endocrinologica*, *1*(May), 30–40. <https://doi.org/10.4183/aeb.2005.31>.
- Glezer, A., & Bronstein, M. (2015). Prolactinomas. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, *44*(1), 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2014.11.003>.
- 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*, 547–553.
- Gruppetta, M., & Vassallo, J. (2016). Epidemiology and radiological geometric assessment of pituitary macroadenomas: population-based study. *Clinical Endocrinology*, *85*(2), 223–231.

<https://doi.org/10.1111/cen.13064>.

- Henao, D., & Rojas, W. (2014). Manejo de pacientes con diagnóstico de adenoma hipofisario productor de prolactina . Experiencia del Hospital San José. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo* (1), 1–7.
- Ho, R., Huang, H., & Ho, J. (2015). The Influence of Pituitary Adenoma Size on Vision and Visual Outcomes after Trans-Sphenoidal Adenectomy : A Report of 78 Cases. *J Korean Neurosurg Soc*, 57(123), 23–31.
- Huang, H., Zhai, W., Tang, H., Hui, G., & Wu, Z. (2018). Cabergoline for the treatment of bromocriptine-resistant invasive giant prolactinomas. *Endocrine*.
<https://doi.org/10.1007/s12020-018-1702-5>.
- Iglesias, P., Bernal, C., Villabona, C., Castro, J., Arrieta, F., & Díez, J. (2012). Prolactinomas in men: A multicentre and retrospective analysis of treatment outcome. *Clinical Endocrinology*, 77(2), 281–287. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04351.x>.
- Ignacak, A., Kasztelnik, M., Sliwa, T., Korbut, R., Rajda, K., & Guzik, T. (2012). Prolactin - Not only lactotrophin a “new” view of the “old” hormone. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 63(5), 435–443.
- Ikeda, H., Watanabe, K., Tominaga, T., & Yoshimoto, T. (2013). Transsphenoidal microsurgical results of female patients with prolactinomas. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115(9), 1621–1625. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.02.016>.
- Jean, W., & Felbaum, D. (2017). Fertility, pregnancy, and prolactinoma: A survey of pituitary surgeons’ view and review of the literature. *Journal of Clinical Neuroscience*, 42, 198–203.
<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.04.029>.

- Kreutzer, J., Buslei, R., Wallaschofski, H., Hofmann, B., Nimsky, C., Fahlbusch, R., & Buchfelder, M. (2008). Operative treatment of prolactinomas: Indications and results in a current consecutive series of 212 patients. *European Journal of Endocrinology*, *158*(1), 11–18. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0248>.
- Kyritsi, E., Dimitriadis, G., Angelousi, A., Mehta, H., Shad, A., Mytilinaiou, M., ... Randeva, S. (2018). The value of prolactin in predicting prolactinoma in hyperprolactinaemic polycystic ovarian syndrome. *Eur J Clin Invest*, 0–3. <https://doi.org/10.1111/eci.12961>.
- Leite, C., Machado, G., Dornelles, R., & Franci, C. (2008). Actions of angiotensin II and dopamine in the medial preoptic area on prolactin secretion. *Physiological Research*, *57*(1), 109–118.
- Levy, M., Matharu, M., Meeran, K., Powell, M., & Goadsby, P. (2005). The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours. *Brain*, *128*, 1921–1930. <https://doi.org/10.1093/brain/awh525>.
- Li, N., & Jiang, Z. (2017). Relationship between expression of vascular endothelial growth factor and the proliferation of prolactinomas. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *153*, 102–106. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.11.020>.
- Lloyd, R. (1983). Estrogen-induced hyperplasia and neoplasia in the rat anterior pituitary gland. *Am. J. Physiol.*, *113*(2), 198–206.
- Lloyd, R., Osamura, R., Klöppel, G., & Rosai, J. (2017). WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th edn. *IARC Press, Lyon*.
- Maile, E., Barnes, I., Finlayson, A., Sayeed, S., & Ali, R. (2016). Nervous system and intracranial tumour incidence by ethnicity in England, 2001-2007: A descriptive

epidemiological study. *PLoS ONE*, *11*(5), 2001–2007.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154347>.

Maiter, D., & Delgrange, E. (2014). Therapy of endocrine disease: The challenges in managing giant prolactinomas. *European Journal of Endocrinology*, *170*(6), 213–227.

<https://doi.org/10.1530/EJE-14-0013>.

Malik, S., Hussain, S. Z., Basit, R., Idress, N., Habib, A., Zamant, M., & Islam, N. (2014).

Original article demographic characteristics, presentations and treatment outcome of patients with prolactinoma. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*, *26*(3), 269–274. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25671924>.

Mancini, T., Casanueva, F., & Giustina, A. (2008). Hyperprolactinemia and Prolactinomas.

Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, *37*(1), 67–99.

<https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.10.013>.

Márquez, J., Mendoza, V., Ramírez, C., & Mercado, M. (2011). Artículo original Características clínicas , bioquímicas y radiológicas de los prolactinomas resistentes a cabergolina en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, *19*(2), 69–73.

Marshall, W., Bangert, S., & Lapsley, M. (2012). *Clinical Chemistry* (7ma ed.).

Martinez, G., & Weiner, R. (1992). Dissociation of dopamine from its receptor as a signal in the pleiotropic hypothalamic regulation of prolactin secretion. *Endocrine Reviews*, *13*(2), 241–255. <https://doi.org/10.1210/edrv-13-2-241>.

Mazziotti, G., Mancini, T., Mormando, M., De Menis, E., Bianchi, A., Doga, M., ... Giustina, A. (2011). High prevalence of radiological vertebral fractures in women with prolactin-

secreting pituitary adenomas. *Pituitary*, 14(4), 299–306. <https://doi.org/10.1007/s11102-011-0293-4>.

Mazziotti, G., Porcelli, T., Mormando, M., De Menis, E., Bianchi, A., Mejia, C., ... Giustina, A. (2011). Vertebral fractures in males with prolactinoma. *Endocrine*, 39(3), 288–293. <https://doi.org/10.1007/s12020-011-9462-5>.

Mcdowell, B., Wallace, R., Carnahan, R., Chrischilles, E., Lynch, C., & Schlechte, J. (2011). Demographic differences in incidence for pituitary adenoma. *Pituitary*, 14, 23–30. <https://doi.org/10.1007/s11102-010-0253-4>.

Melmed, S., Polonsky, K., Larsen, R., & Kronenberg, H. (2016). *Tratado de Endocrinología de Williams* (13th ed.). Elsevier Inc.

Mescher, A. (2016). Junqueira's Basic Histology. TEXT AND ATLAS. Fourteenth Edition.

Molitch, M. (2005). Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clinic Proceedings*, 80(8), 1050–1057. <https://doi.org/10.4065/80.8.1050>.

Molitch, M. (2015). Prolactinoma Management. *Endotext*. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905397>.

Moraes, A., Marques, C., Vieira, L., & Gadelha, M. (2013). Giant prolactinomas: The therapeutic approach. *Clinical Endocrinology*, 79(4), 447–456. <https://doi.org/10.1111/cen.12242>.

Onoz, M., Basaran, R., Gucluer, B., Isik, N., Kaner, T., Sav, A., & Elmaci, I. (2015). Correlation between SPARC (Osteonectin) expression with immunophenotypical and invasion characteristics of pituitary adenomas. *Apmis*, 123(3), 199–204. <https://doi.org/10.1111/apm.12342>.

- Organización Mundial de la Salud. (2018). Obesidad y sobrepeso. Retrieved from <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Pałubska, S., Adamiak, A., Winkler, I., Romanek, K., Rechberger, T., & Gogacz, M. (2017). Hyperprolactinaemia - A problem in patients from the reproductive period to the menopause. *Przegląd Menopauzalny*, *16*(1), 1–7. <https://doi.org/10.5114/pm.2017.67364>.
- Peng, J., Qiu, M., Qi, S., Li, D., & Peng, Y. (2016). Hypopituitarism patterns among adult males with prolactinomas. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *144*, 112–118. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.01.029>.
- Prieto, V., & Yuste, A. (2015). *La clínica y el laboratorio*. (MASSON, Ed.) (22 ava). España.
- Romijn, J. (2014). *Hyperprolactinemia and prolactinoma*. *Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 124). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59602-4.00013-7>.
- Saavedra, J. (1992). Brain and Pituitary Angiotensin, *13*(2), 329–380. Retrieved from <https://scihub.tw/10.1210/edrv-13-2-329>.
- Sarwar, K., Huda, M., Van, V., Hopkins, L., Luck, S., Preston, R., ... Powrie, J. (2013). The prevalence and natural history of pituitary hemorrhage in prolactinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *98*(6), 2362–2367. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1249>.
- Sassin, J., Frantz, A., Weitzman, E., & Kapen, S. (1972). Human Prolactin: 24-Hour Pattern with Increased Release. *Science*, *177*(September), 1205–1207.
- Sbarra, A., & Karnovsky, M. (1959). The Biochemical Basis of Phagocytosis. *Journal of Biological Chemistry*, *234*(15), 1355–1362.
- Schankin, C., Reifferscheid, A., Krumbholz, M., Linn, J., Rachinger, W., Langer, S., ... Straube, A. (2012). Headache in patients with pituitary adenoma : Clinical and paraclinical findings.

Cephalalgia, 32(16), 1198–1207. <https://doi.org/10.1177/0333102412462639>.

Schmid, C., Goede, D., Hauser, R., & Brändle, M. (2006). Increased prevalence of high Body Mass Index in patients presenting with pituitary tumours : severe obesity in patients with macroprolactinoma. *SWISS MED WKLY*, 136, 254–259.

Shaid, M., & Korbonits, M. (2017). Genetics of pituitary adenomas. *Neurology India*, 65, 577–587. <https://doi.org/10.4103/neuroindia.NI>.

Shimon, I., Bronstein, M., Shapiro, J., Tsvetov, G., Benbassat, C., & Barkan, A. (2014). Women with prolactinomas presented at the postmenopausal period. *Endocrine*, 47(3), 889–894. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0259-1>.

Shimon, I., Sosa, E., Mendoza, V., Greenman, Y., Tirosh, A., Espinosa, E., ... Mercado, M. (2016). Giant prolactinomas larger than 60 mm in size: a cohort of massive and aggressive prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary*, 19(4), 429–436. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0723-4>.

Spark, R. (2010). Prolactina. In N. Lavin (Ed.), *Manual de Endocrinología y Metabolismo* (4ta ed., pp. 136–142). Lippincott Williams & Wilkins.

Tan, D., & Walker, A. (2010). Short form 1b human prolactin receptor down-regulates expression of the long form. *Journal of Molecular Endocrinology*, 44(3), 187–197. <https://doi.org/10.1677/JME-09-0101>.

Tirosh, A., Benbassat, C., & Lifshitz, A. (2014). Hypopituitarism patterns and prevalence among men with macroprolactinomas. *Pituitary*, 18(1), 108–115. <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0563-z>.

Tjörnstrand, A., Gunnarsson, K., Evert, M., Holmberg, E., Ragnarsson, O., Rosén, T., &

- Filipsson, H. (2014). The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. *European Journal of Endocrinology*, *171*(4), 519–526.
<https://doi.org/10.1530/EJE-14-0144>.
- Tortosa, F., & Webb, S. (2016). Adenomas hipofisarios atípicos: Experiencia de 10 años en un centro de referencia de Portugal. *Neurologia*, *31*(2), 97–105.
<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.06.010>.
- Verhelst, J., Abs, R., Maiter, D., Bruel, A., Vandeweghe, M., Velkeniers, B., ... Beckers, A. (1999). Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *84*(7), 2518–2522.
<https://doi.org/10.1210/jcem.84.7.5810>.
- Vieira, L., Boguszewski, C., Araújo, L., Bronstein, M., Miranda, P., Musolino, N., ... Gadelha, M. (2016). A review on the diagnosis and treatment of patients with clinically nonfunctioning pituitary adenoma by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, *60*(4), 374–390. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000179>.
- Vilar, L., Ansaneli, L., Luiz, N., & Casulari, A. (2010). Management of prolactinomas in Brazil : an electronic survey. *Pituitary*, *13*, 199–206. <https://doi.org/10.1007/s11102-010-0217-8>.
- Vilar, L., Freitas, M., Naves, L., Casulari, M., Azevedo, R., Montenegro, R., ... Bronstein, M. (2008). Diagnosis and Management of Hyperprolactinemia : Results of a Brazilian Multicenter Study with 1234 Patients. *J Endocrinol Invest*, *31*(5), 436–444.
<https://doi.org/10.1007/BF03346388>.
- Vroonen, L., Petrossians, P., Tamagno, G., & Beckers, A. (2012). Prolactinomas resistant to

standard doses of cabergoline : a multicenter study of 92 patients. *European Journal of Endocrinology*, *167*, 651–662. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0236>.

Wang, J., Ciofi, P., & Crowley, W. (1996). Neuropeptide Y Suppresses Prolactin Secretion from Rat Anterior Pituitary Cells: Evidence for Interactions with Dopamine through Inhibitory Coupling to Calcium Entry. *Endocrinology*, *137*(2), 587–594. Retrieved from <https://academic.oup.com/endo/article-abstract/137/2/587/2498490>.

Wierinckx, A., Auger, C., Devauchelle, P., Reynaud, A., Chevallier, P., Jan, M., ... Trouillas, J. (2007). A diagnostic marker set for invasion, proliferation, and aggressiveness of prolactin pituitary tumors. *Endocrine-Related Cancer*, *14*(3), 887–900. <https://doi.org/10.1677/ERC-07-0062>.

Yoo, F., Chan, C., Kuan, E., Bergsneider, M., & Wang, M. (2018). Comparison of Male and Female Prolactinoma Patients Requiring Surgical Intervention. *Journal of Neurological Surgery-Part B*, *79*, 394–400.

CAPÍTULO VIII.

8. CARTA DE CONFIDENCIALIDAD.

El que suscribe, Nubia Fuentes Garzón como autora de la investigación:

“Caracterización clínica y de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de Prolactinoma en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo durante el periodo enero 2015 - enero 2018.”

Manifiesto mi compromiso de que toda la información derivada de este estudio será conservada en forma de estricta confidencialidad, incluyendo el acceso de los investigadores o entidades que supervisan la investigación.

Se respetará la confidencialidad de la información procedente de las historias clínicas de los participantes en todo momento, cualquier publicación o comunicación científica de los resultados de la investigación será completamente anónima.

Atentamente

Nubia Fuentes

Nubia Fuentes

172111613-3