

Frecuencia de adenoma hipofisiario en relación a la determinación de prolactina, Hospital Obrero N° 1. Noviembre-Febrero de 2008, Bolivia

Frequency of pituitary adenoma in connection to prolactin determination, in Obrero hospital N° 1. November to February 2008. Bolivia

Peggy Ormachea Salcedo ¹, Romulo Sánchez Enriquez ¹, Juan Callisaya Huahumullo ¹, Lily Salcedo Ortiz ²

¹Laboratorio del Hospital Obrero. Av. Brasil, Miraflores, La Paz-Bolivia

² Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés. La Paz-Bolivia

Dirección para correspondencia: Peggy Ormachea S, Laboratorio del Hospital Obrero. Av. Brasil, Miraflores, La Paz-Bolivia

Tel: 2235297, 77750547

E mail: mithardir@yahoo.es

RESUMEN

La alteración de la producción de la prolactina (PRL) está relacionada a varias patologías, una de las más frecuentes es su relación con el adenoma hipofisiario. El propósito del presente estudio es determinar la frecuencia de hiperprolactinemias con la presencia de adenoma hipofisiario en nuestro medio. A través del método de fluorimetría (DELFIA-PROLACTIN), de un estudio realizado en 252 muestras con solicitudes de determinación de prolactina, se ha encontrado una relación significativa del 63% entre la hiperprolactinemia y la presencia de adenoma hipofisiario (diagnóstico presuntivo), encontrándose asimismo mayor frecuencia en mujeres comprendidas de 30 a 40 años. Se ha establecido una relación considerable de las hiperprolactinemias con la presencia de adenoma hipofisiario ya que de 96 diagnósticos presuntivos con esta patología se han encontrado 46 casos con hiperprolactinemias correspondientes al 48%, así como el hecho de que en el sexo femenino la frecuencia de este adenoma es mayor, en relación al sexo masculino.

Palabras Clave: Adenoma hipofisiario, Hiperprolactinemia

ABSTRACT

The alteration of the production of prolactin (PRL) is connected to several diseases, one of the most common being the one to pituitary adenoma. The purpose of this study is to determine the frequency of hyperprolactinemia with the presence of pituitary adenoma in our own social environment. Through the fluorimetric method (DELFI-PROLACTIN), a study was conducted in 252 samples with identification requests for prolactin, and a significant relationship of 63% was found between hyperprolactinemia and the

presence of pituitary adenoma (presumptive diagnosis). Altogether, this phenomena is more frequent in women from 30 to 40 years, mainly.

Key Words: Pituitary adenoma, hyperprolactinemia.

INTRODUCCIÓN

La prolactina (PRL) es una hormona producida por la adenohipofisis, cuyos valores normales fisiológicamente solo varían en la lactancia, embarazo y post embarazo. Patológicamente, los niveles de PRL se encuentran elevados en cirrosis hepática, hipotiroidismo con hiper-respuesta a TRH, insuficiencia suprarrenal, síndrome de ovarios poliquísticos, tumores hipofisarios en un 50%, los tumores productores de hormona del crecimiento (GH) secretan PRL hasta en un 40%, en la enfermedad de Cushing hay aumento de PRL hasta en un 23%, en el síndrome de Nelson existe hiperprolactinemia hasta en un 50% ^{1, 2, 3, 4, 5, 6}.

Los adenomas son generalmente cinco veces más comunes en las mujeres que en los hombres, poco comunes en los niños. Cerca de la mitad de todos los adenomas son muy pequeños (microadenomas), los tumores más grandes, llamados macroadenomas, son más comunes en los hombres ^{5, 6, 7, 8}.

Los niveles de prolactina en mujeres hiperprolactinémicas en etapa reproductiva, disminuyen al llegar a la menopausia, y en un porcentaje significativo se normalizan. Los valores de prolactina en la postmenopausia en mujeres con antecedentes de hiperprolactinemia, son mayores que en las mujeres sin este antecedente⁹. Si bien el adenoma hipofisiario es sobrellevado con tratamiento casi exclusivamente médico con la bromocriptina, en casos extremadamente especiales el tratamiento quirúrgico es recomendable si la medicación no

funciona. Con los adenomas esto ocurre en pocos casos, y generalmente en los conocidos macroadenomas existen dos tipos de cirugía: uno a través de la nariz realizando un abordaje transesfenoidal y otro a través de la bóveda del cráneo realizando una craneotomía¹⁰.

Actualmente se encuentran en estudio los mecanismos moleculares que llevan a la aparición de los adenomas hipofisarios concretamente los prolactinomas. Recientemente se está analizando molecularmente tumores formados por clones estables de la línea lactosomatotrofa GH3 Smad-4 (transductor de señales de la proteína morfogénica de hueso-4, BMP-4) dominante negativo (Smad-4dn que bloquea el transductor Smad). Concordantemente, BMP-4 se sobreexpresa y estimula la expresión de C-Myc en prolactinomas humanos pero no en otros adenomas o en hipófisis normales. Se está intentando demostrar el rol de BMP-4 en la tumorigénesis de prolactinomas, que involucra la actividad funcional BMP-4/estrógenos¹¹.

En nuestro medio no existen estudios epidemiológicos del comportamiento de la prolactina (PRL) en relación a la presencia de adenomas en la hipófisis. Por lo que el objetivo de este trabajo es establecer la relación de los niveles de prolactina con la presencia de adenoma hipofisario (diagnóstico presuntivo) en muestras procesadas en el laboratorio central del Hospital Obrero, por el método de fluorimetría.

Las alteraciones de los niveles de PRL traen consigo desequilibrios en su biosíntesis y en la reproducción, función fundamental de los seres vivos, por ello es importante estudiar, comprender y ampliar los conocimientos sobre dicha hormona y sus interrelaciones en el área de diagnóstico clínico^{6,12}.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Tipo de Investigación. El presente trabajo de investigación es de tipo descriptivo, transversal y prospectivo, la información que se obtuvo es de tipo bibliográfico y documental. Se recolectó directamente de los libros de registros de hormonas y de las solicitudes de los exámenes hormonales.

Población en estudio. La población estuvo constituida por todos los pacientes con diagnóstico probable de adenoma hipofisario en cuatro meses 96 casos, que se encuentran en un rango de edad de 11-80 años, de un total de 252 solicitudes de determinaciones de prolactinemas.

Muestra. Las unidades de observación fueron los sueros de pacientes con previo descanso de 30 minutos antes de la realización de la toma de muestra, dada la fuerte variación diurna, por la frecuencia

circadiana con respecto a la prolactina la cual se eleva durante el sueño, las muestras deben tomarse después de las 10:00 a.m. y cuando el paciente lleve despierto al menos 3 horas¹³.

Procesamiento y análisis de los datos. Una vez recolectados los datos, estos fueron organizados y resumidos para el análisis. El análisis de los datos fue realizado en el programa estadístico SPSS versión 11.0.

Procesamiento de las muestras. Para el procesamiento de las muestras se utilizó la técnica de *Fluoroimmunoensayo* a tiempo resuelto cuyo fundamento se puede apreciar en la Figura 1, empleando el *kit DELFIA PROLACTIN*¹³.

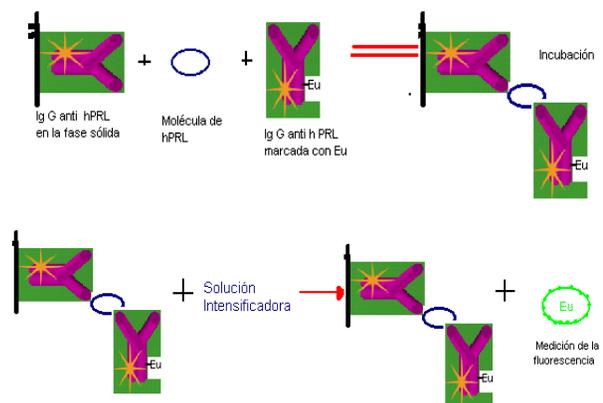


Figura 1. Principio del ensayo empleando el Kit DELFIA PROLACTIN.

Valores de referencia *kit DELFIA PROLACTIN*

Varones 2,3-11,3 ng/mL

Mujeres 2,3-14,6 ng/mL.

Control de Calidad. El control de calidad se realiza a través de una curva de calibración con los estándares del Kit-PRL A, B, C, D, E, F.

Tabla 1. Concentraciones de los Estándares del kit -PRL.

Estándar	Rango (ng/mL)
A	0
B	0.25
C	2.5
D	25
E	125
F	250

1° Si la curva de calibración es correcta de acuerdo a las concentraciones ya conocidas inmediatamente se hacen correr las muestras, quedando archivada esta curva hasta terminar el lote.

2° En cada proceso también se utilizan junto a las muestras controles comerciales de tres niveles (alto, medio y bajo).

RESULTADOS

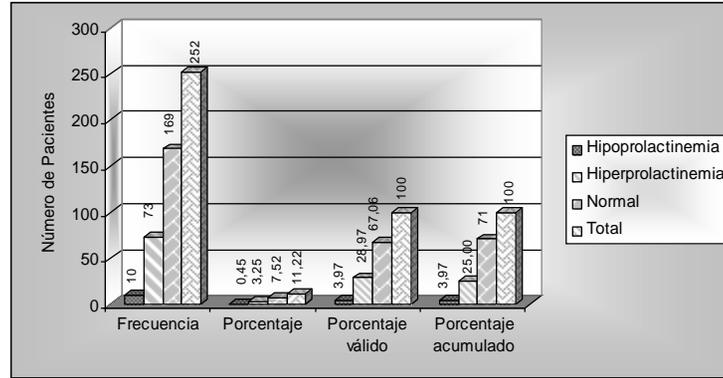


Gráfico 1. Prolactinemas en rango normal, hipoprolactinemas e hiperprolactinemas en porcentaje total, valido y acumulado procesadas por Fluoroimmunoensayo.

Analizando los resultados se puede apreciar que de 252 muestras procesadas para la determinación de prolactina, correspondientes al 100% del porcentaje válido, se han encontrado 10 hipoprolactinemas que

representan al 3,97%, 169 se encuentran dentro el rango de normalidad que representan al 67,06% y 73 presentan hiperprolactinemas que representan al 28,97%, expresados en el Gráfico 1.

Tabla 2. Determinaciones de prolactina de acuerdo a grupos etáreos utilizando la técnica de Fluoroimmunoensayo.

Grupo Etareo	Recuentos y porcentajes	Hipoprolactinemia	Hiperprolactinemas	Normal	Total
11-20	Recuento	2	7	14	23
	% de PRL	0,79	2,78	6	9,12
21-30	Recuento	1	22	47	70
	% de PRL	0,4	8,73	18,65	27,78
31-40	Recuento	4	28	57	89
	% de PRL	1,59	11,11	22,62	35,32
41-50	Recuento	1	12	33	46
	% de PRL	0,4	4,76	13,09	18,25
51-60	Recuento	2	2	15	19
	% de PRL	0,79	0,79	5,95	7,53
61-70	Recuento	0	2	3	5
	% de PRL	0	0,79	1,19	2
Total	Recuento	10	73	169	252
	% de PRL	3,97	28,97	67,06	100

La incidencia de hiperprolactinemas en relación a edad ocurre entre 21-40 años, representando el 69%

del total de hiperprolactinemas (Tabla 2).

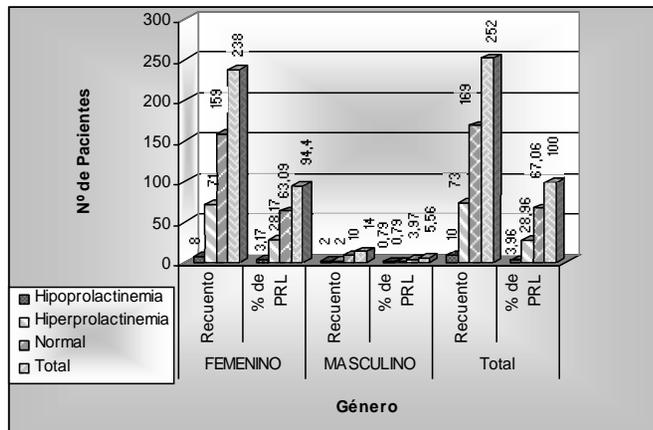


Gráfico 2. Determinación de prolactina de acuerdo a género utilizando la técnica de Fluoroimmunoensayo.

En el análisis de incidencia en relación al género se obtuvo que las hiperprolactinemias son más frecuentes en el género femenino encontrándose 28.17% de casos presentes en mujeres y un 0.79% de casos en varones.

A continuación se realizó un análisis de la relación de solicitudes de prolactinemias en relación al diagnóstico clínico presuntivo (Tabla 3). Los resultados más representativos fueron: 1° el diagnóstico presuntivo de Adenoma hipofisiario con 96 solicitudes, de los cuales 46 (63%) casos presentan

hiperprolactinemia, que en nuestro estudio darían el diagnóstico confirmativo para el adenoma hipofisiario.

2° El segundo diagnóstico presuntivo es infertilidad con 45 solicitudes de los cuales 10 (13.7%) casos presentan hiperprolactinemias.

3° El tercer diagnóstico presuntivo es la amenorrea (síntoma) con 30 solicitudes, de los mismos 6 (8.2%) casos presentan hiperprolactinemia. También se observan otros 16 diagnósticos que no tienen gran relevancia.

Tabla 3. Determinación de prolactina de acuerdo a diagnósticos presuntivos utilizando la técnica de Fluoroimmunoensayo.

Diagnóstico Presuntivo	Recuentos y %	Hipo- PRL	Hiper - PRL	Normal	Total
Aborto Habitual	Recuento	0	1	0	1
	% de PRL	0	0,40	0	0,4
Acromegalia	Recuento	0	0	1	1
	% de PRL	0	0	0,40	0,4
Adenoma Hipofisiario	Recuento	4	46	46	96
	% de PRL	1,59	18,25	18,25	38,09
Amenorrea	Recuento	1	6	23	30
	% de PRL	0,4	2,38	9,13	11,91
Bocio Nodular	Recuento	0	0	2	2
	% de PRL	0	0	0,79	0,79
Cefalea	Recuento	0	0	1	1
	% de PRL	0	0	0,40	0,4
Climaterio	Recuento	2	0	11	13
	% de PRL	0,79	0	4,36	5,15
Disfunción Hormonal	Recuento	1	5	13	19
	% de PRL	0,4	1,98	5,16	7,54
Disfunción Ovarica	Recuento	0	2	9	11
	% de PRL	0	0,79	3,57	4,36
Disfunción Tiroidea	Recuento	0	0	2	2
	% de PRL	0	0	0,79	0,79
Galactorrea	Recuento	0	0	2	2
	% de PRL	0	0	0,79	0,79
Hiperprolactinemia	Recuento	0	0	3	3
	% de PRL	0	0	1,19	1,19
Hipotiroidismo	Recuento	1	2	14	17
	% de PRL	0,4	0,79	5,55	6,74
Infertilidad	Recuento	0	10	35	45
	% de PRL	0	3,97	13,88	17,86
Menopausia	Recuento	0	0	2	2
	% de PRL	0	0	0,79	0,79
Nodulo Tiroideo	Recuento	1	0	0	1
	% de PRL	0,4	0	0	0,4
Pseudocicis	Recuento	0	0	1	1
	% de PRL	0	0	0,40	0,4
Síndrome Paraneoplásico	Recuento	0	0	1	1
	% de PRL	0	0	0,40	0,4
Síndrome Premenopáusico	Recuento	0	1	3	4
	% de PRL	0	0,40	1,19	1,59
Total	Recuento	10	73	169	252
	% de PRL	3,98	28,96	67,04	100

A continuación se realizó un análisis de la relación género versus diagnóstico presuntivo, cuyos resultados se observan en la Tabla 4, donde podemos ver que el 33.73% de Adenomas hipofisiarios se presenta en mujeres y el 4.36% en varones. En segundo lugar como diagnóstico se encuentra la infertilidad que se presenta en un 17.86% en mujeres

y 0% en varones. De los 17 diagnósticos restantes 11 estarían directamente relacionados con la presencia de adenomas hipofisiarios (acromegalia, amenorrea, bocio nodular, cefaleas, disfunción hormonal, disfunción tiroidea, hiperprolactinemia, galactorrea, hipotiroidismo).

Tabla 4. Diagnósticos presuntivos en relación al género.

Diagnóstico	Recuentos y %	Femenino	Masculino	Total
Aborto Habitual	Recuento	1	0	1
	% de SEXO	0,40	0	0,40
Acromegalia	Recuento	0	1	1
	% de SEXO	0	0,40	0,40
Adenoma Hipofisiario	Recuento	85	11	96
	% de SEXO	33,73	4,36	38,09
Amenorrea	Recuento	30	0	30
	% de SEXO	11,90	0	11,90
Bocio Nodular	Recuento	2	0	2
	% de SEXO	0,79	0	0,79
Cefalea	Recuento	1	0	1
	% de SEXO	0,40	0	0,40
Climaterio	Recuento	13	0	13
	% de SEXO	5,16	0	5,16
Disfunción Hormonal	Recuento	19	0	19
	% de SEXO	7,54	0	7,54
Disfunción Ovarica	Recuento	11	0	11
	% de SEXO	4,36	0	4,37
Disfunción Tiroidea	Recuento	2	0	2
	% de SEXO	0,79	0	0,79
Galactorrea	Recuento	2	0	2
	% de SEXO	0,79	0	0,79
Hiperprolactinemia	Recuento	3	0	3
	% de SEXO	1,19	0	1,19
Hipotiroidismo	Recuento	16	1	17
	% de SEXO	6,35	0,40	6,75
Infertilidad	Recuento	45	0	45
	% de SEXO	17,86	0	17,86
Menopausia	Recuento	2	0	2
	% de SEXO	0,79	0	0,79
Nódulo Tiroideo	Recuento	1	0	1
	% de SEXO	0,40	0	0,40
Pseudociosis	Recuento	1	0	1
	% de SEXO	0,40	0	0,40
Síndrome Paraneoplásico	Recuento	0	1	1
	% de SEXO	0	0,40	0,40
Síndrome Premenopáusico	Recuento	4	0	4
	% de SEXO	1,59	0	1,59
Total	Recuento	238	14	252
	% de SEXO	94,44	5,55	100

DISCUSIÓN

De 252 (100%) muestras se han encontrado 28.97% de hiperprolactinemias, se debe considerar que las muestras fueron obtenidas de individuos de altura (mayor a 2800 msnm), según Soliz (1992) y Gonzales (1992), la determinación PRL en hombres y mujeres de altura es menor en comparación a los valores de referencia usuales, se debe tomar en cuenta que niveles de PRL en la parte superior del rango normal para los habitantes del llano, podría significar una hiperprolactinemia en la altura^{8,14,15}, de tal manera que los valores de PRL de los nativos de altura deben ser referidos a sus niveles normales propios de la región.

Se ha establecido una relación considerable de las hiperprolactinemias con la presencia de adenoma hipofisiario (diagnóstico presuntivo), encontrándose un porcentaje del 63% de hiperprolactinemias, por referencias bibliográficas en el 79% de adenomas se

evidencian hiperprolactinemias^{5,6,7,12}. El segundo diagnóstico corresponde a infertilidad con el 13%. En adición los diagnósticos de acromegalia, bocio nodular, disfunción hormonal, disfunción tiroidea, hipotiroidismo, nódulo tiroideo, estarían posiblemente relacionados al adenoma hipofisiario, ya que frecuentemente cuando el adenoma hipofisiario aumenta su volumen interfiere con la funcionalidad de la hipófisis que también es centro de producción de otras hormonas, afectando la producción de la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GRH), hormona liberadora de tiotropina (TRH)^{4,9,15,16}.

Del 100% de hiperprolactinemias el 87% corresponden a mujeres y el 13% a varones coincidiendo está relación con referencias bibliográficas^{1,7} que indican un 75% de hiperprolactinemias se da en mujeres y 14-30% en varones.

Se ha encontrado una mayor incidencia de hiperprolactinemias entre 20-40 años, que coincide con referencias bibliográficas^{3,4,16} que indican que las hiperprolactinemias se presentan en su mayoría en personas que oscilan entre las edades de 18 a 45 años. También se ha encontrado que existe hiperprolactinemias 8.7 veces más en mujeres que en varones, mostrando una prevalencia en el sexo femenino, que en comparación a datos bibliográficos^{2,3,4}, indican que es 5 veces más común en mujeres que en varones.

REFERENCIAS

1. Wikipedia [base de datos en Internet]. Base de datos bibliográficos disponible en el distribuidor OCLC First Search por la red IPSS vía IBERPAC [Consulta 1 de marzo de 2008]. [aproximadamente 20 páginas]. Disponible en: <http://www.ref.uk.oclc.wikipedi.org2000>>
2. Rivarola L. Adenomas Hipofisarios. Rev de Buen Día Salud 2005; 10 (4): 234-245.
3. Beckman C. Macroadenomas [Monografía en Internet]. Company Gonster library. New York: Columbia Bartleby Library,1996 [Consulta: 5 marzo de 2008]. Disponible en: <http://www.columbia.edu/acis/bartleby/wollstonecraft/100.htm>>
4. Núñez L. Adenoma hipofisario. Rev Mex Neuroci. 2006; 5 (3): 69-75.
5. Hernández A, González R. Patogenia de los tumores hipofisarios. Rev Cubana Endocrinol 1998, 9(1): 72-80.
6. Núñez de la Vega J. Patogénesis de los adenomas hipofisarios. Rev Mex Neuroci 2006; 10 (2): 530-531.
7. Perdomo E. Hiperprolactinemia en la mujer: causas, cuadro clínico y diagnóstico. Rev Cubana Endocrinol.1998, 9(1): 47-52
8. Solís J. Estados Hiperprolactinemicos. Rev Med Hered. 2008; 7(2): 234-245.
9. Santana F, Navarro D, Padrón R, Cabrera M. Efectos de la menopausia sobre los niveles de prolactina en mujeres con hiperprolactinemia. Rev Cubana Endocrinol. 2007; 18 (2): 50-56.
10. Rojas D, Palma A, Whollk N. Manejo de los adenomas hipofisarios. Rev Chil Neuropsiquiatr 2008; 46 (2): 140-147.
11. Giacomini D, Páez M, Refojo D, Carbia A, Chervin A, Goldberg D, Arzt D. Nuevos mecanismos involucrados en la patogénesis de adenoma hipofisario. Medicina (B.Aires). 2003; 63 (2): 147-150.
12. Solís J. Función tiroidea y secreción de prolactina en hombres en situación de hipoxia crónica. Rev Med Hered. 1992; 10 (5): 20-31.
13. Perkin E. Fluoroinmunoensayo a Tiempo Resuelto. Manual del Kit DELFIA Prolactin. Código 13904337-10. 2008, 18.
14. González G. Fisiología y Patología de la reproducción en las grandes alturas. Acta Andina.1992; 1 (3): 3-16.
15. Gumucio A, Castro F. Hiperprolactinemias relacionadas con adenomas hipofisarios. Rev Mem Salud Virtual. 2006; 1 (6): 71-81.
16. Escóbar A. Tumores de la hipófisis. Rev Mex Neuroci. 2006; 7(6): 586-591.