

Hiperprolactinemia en mujeres infértiles

JOEL SALINAS, LUZ JEFFERSON, JUAN MERE, CECILIA BEDOYA

Resumen

OBJETIVOS: Identificar las características de pacientes con infertilidad e hiperprolactinemia (HPRL). **MÉTODO:** Se revisó 464 historias clínicas de 39 mujeres del Servicio de Infertilidad del Hospital Arzobispo Loayza (HAL); seleccionándose las que tenían por lo menos 2 dosajes de prolactina (PRL) sérica mayores de 25 ng/mL, edades entre 15 y 42 años, tiempo de infertilidad > 1 año y vida sexual activa. **RESULTADOS:** Las pacientes con HPRL representan el 8,4% de mujeres infértiles del HAL. Del ellos, 56,4% tenía PRL entre 26 y 50 ng/mL; edad promedio de 33,1 años y tiempo de enfermedad de 5,4 años. Los antecedentes más relevantes fueron: aborto (48,7%), galactorrea (35,9%), trastornos menstruales (25,6%), relaciones sexuales insatisfactorias (23,1%) y ejercicio físico (23,1%). Los hallazgos clínicos más importantes fueron: galactorrea (46,2%), índice de masa corporal > 25 (44,8%) y fase lútea inadecuada (43,6%). Los diagnósticos etiológicos más frecuentes fueron: HPRL idiopática (53,8%) y fisiológica (20,5%). Las pacientes con microadenoma de hipófisis tuvieron niveles de PRL significativamente mayores que mujeres con otras etiologías de HPRL ($p < 0,05$). **CONCLUSIONES:** La prevalencia de HPRL en pacientes infértiles fue menor de lo esperado. Las pacientes con HPRL acudieron tarde por ayuda médica.

Palabras clave: Infertilidad, hiperprolactinemia, prolactina, microadenoma.

Ginecol Obstet (Perú) 1999; 45(2): 86-90.

Summary

OBJECTIVES: To identify the features of the patients with infertility and hyperprolactinemia (HPRL). **METHOD:** We reviewed 464 clinical records of women from the Infertility Service of Arzobispo Loayza Hospital (ALH). Of these records we selected the ones that had at least 2 measures of serum prolactin (PRL) > 25 ng/mL,

age between 15 and 42 years, infertility period > 1 year and active sex life. We found 39 patients with these criteria. **RESULTS:** Patients with HPRL were 8,41% of infertile patients; 56,4% presented PRL levels between 26 and 50 ng/mL, and mean age 33,1 years and mean period of illness of 5,4 years. The most relevant antecedents were: pregnancy losses (48,7%), galactorrhea (35,9%), menstrual disorders (25,6%), unsatisfactory sexual activity (23,1%), and physical exercise (23,1%). The most important findings were: galactorrhea (46,2%), body mass index > 25 (44,8%) and inadequate luteal phase (43,6%). The most frequent etiologic diagnoses were: idiopathic (53,8%) and physiological (20,5%) HPRL. Patients with microadenoma of hypophysis had significantly greater PRL levels than those with other etiologies of HPRL ($p < 0,05$). **CONCLUSIONS:** The prevalence of HPRL in infertile patients were lower than expected. Patients with HPRL go late for medical help.

Key words: Infertility, hyperprolactinemia, prolactin, microadenoma.

Ginecol Obstet (Peru) 1999; 45(2): 86-90.

Introducción

La prolactina (PRL) es una hormona cuya vida media sérica es de 50 a 60 minutos, cuyo papel se vincula con la lactancia y la reproducción.¹

La hiperprolactinemia (HPRL) se debe a una secreción inadecuada de PRL que puede deberse a un tras-

torno funcional hasta una patología severa¹, provocando alteraciones sobre la función reproductiva al interferir sobre los procesos intrínsecos que regulan el eje hipotálamo-hipofisis-ovárico.² Se ha descrito que 19 a 41% de pacientes infértiles presenta algún grado de HPRL³ y que el 92,9% son mujeres.⁴

Por ello y debido a la escasa publicación en nuestro medio respecto al tema, se decidió evaluar la prevalencia de HPRL en mujeres infértiles atendidas en el Hospital Arzobispo Loayza (HAL) y establecer su relación con los datos clínicos, de laboratorio y factores asociados.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo revisando 464 historias clínicas con estudios completos de pacientes mujeres del Servicio de Infertilidad del Hospital Arzobispo Loayza (HAL), seleccionándose las que tenían los siguientes criterios:

- Por lo menos 2 dosajes de PRL sérica > 25 ng/mL por radioinmunoanálisis.
- Edad entre 15 y 42 años.
- Tiempo de infertilidad mayor o igual a 1 año.
- Vida sexual activa al momento de realizarse la historia clínica.

Se encontró 39 pacientes con los criterios mencionados.

En una ficha para cada paciente se recogió los siguientes datos: edad, tiempo de infertilidad, antecedentes (trastornos visuales, galactorrea, trastornos menstruales, relaciones sexuales, paridad, uso de medicamentos, enfermedades anteriores), hallazgos clínicos anormales, hallazgos de laboratorio (PRL sérica, radiografía o tomografía de silla turca, biopsia de endometrio), factores de infertilidad concomitantes. Posteriormente las fichas fueron codificadas en una base de datos confeccionada en dBASE III y el análisis estadístico se realizó en el programa SPSS, efectuándose:

- Frecuencias y proporciones.
- Como medida de tendencia central se usó la media aritmética con desviación estándar.
- Para comparar valores ordinales entre 2 grupos se empleó la prueba U de Mann-Witney con intervalo de confianza del 95%.

Resultados

La prevalencia de HPRL (39 casos) entre la población infértil (464 casos) fue 8,4% (intervalo de confianza al 95%; 6,04 - 11,3%).

Tabla 1. Frecuencia de antecedentes encontrados que pueden ser causa de HPRL.

Antecedentes etiológicos	n	%
Ejercicios moderados a severos	9	23,1
Tuberculosis	4	10,3
Medicamentos	2	5,1
Hipotiroidismo	1	2,6
Hipertiroidismo	1	2,6

La edad media de las 39 pacientes hiperprolactinémicas fue 33,1 años (DE=4,9). El tiempo de enfermedad al ingreso fue 5,4 años (DE=4,2). La PRL promedio fue 44,2 ng/ml (DE=16,8). Veintidos pacientes (56,4%) presentaron niveles de PRL entre 26 y 50 ng/mL, y 17 (43,6%), tuvieron valores mayores de 50 ng/mL.

De las 39 pacientes, 6 (15,4%) tenían como único factor de infertilidad a la HPRL, mientras que las 33 restantes (84,6%) tenían por lo menos 1 factor de infertilidad adicional. La PRL promedio del primer grupo fue 38,5 ng/mL (DE=26,05) y del segundo, 39,0 ng/mL (DE=15,04).

La Tabla 1 muestra la frecuencia de antecedentes encontrados que pueden ser causa de HPRL.

La Tabla 2 muestra la frecuencia de presentación de antecedentes no relacionados a la etiología de la HPRL, pero que pueden ser producidos de ésta.

En relación a las características menstruales, 29 pacientes (74,4%) tenían normomenorrea y 10 (25,6%) presentaban alteraciones menstruales [amenorrea secundaria (7), oligomenorrea (2) e hipermenorrea (1)].

La PRL promedio de mujeres con normomenorrea fue 42,5 ng/mL (DE=15,2) y la de pacientes con alteraciones menstruales, 49,2 ng/mL (DE=15,2) y la de pacientes con alteraciones menstruales, 49,2 ng/mL (DE=20,7) (prueba U de Mann-Witney, p=NS).

Tabla 2. Frecuencia de antecedentes no relacionados a la etiología de HPRL.

Antecedentes	n	%
Infertilidad secundaria	20	51,3
Infertilidad primaria	19	48,7
Aborto	19	48,7
Galactorrea	14	35,9
Trastornos menstruales	10	25,6
Relaciones sexuales insatisfactorias	9	23,1
Cefalea	4	10,3

Tabla 3. Hallazgos clínicos en pacientes con HPRL.

Hallazgos clínicos	n	%
Galactorrea	18 de 39	46,2
Fase lútea inadecuada	17 de 39	43,6
Índice de masa corporal > 25	13 de 29	44,8
Bocio	3 de 39	7,7
Hirsutismo	2 de 39	5,1

La frecuencia de los hallazgos clínicos se muestra en la Tabla 3.

La galactorrea como antecedente o hallazgo al examen físico se encontró en 21 pacientes (53,8%), los cuales tuvieron una PRL promedio de 47,1 ng/mL, mientras que las que no presentaban galactorrea tuvieron un valor promedio de 41,0 ng/mL.

Se encontró 5 pacientes con el síndrome amenorrea-galactorrea (12,8%) con un promedio de PRL de 56,2 ng/mL, mientras que el resto de pacientes tuvo PRL promedio de 42,5 ng/mL. En 1 de las 5 pacientes con síndrome amenorrea-galactorrea (SAG) se encontró microadenoma de hipófisis en la radiografía de silla turca.

Respecto a los exámenes auxiliares, encontramos biopsia de endometrio desfasada en 14 de 25 pacientes, tomografía con silla turca anormal en 2 de 6 pacientes y radiografía de silla turca anormal en una de 15.

El promedio de PRL de las 3 pacientes con silla turca anormal fue 73,7 ng/mL y el del resto de pacientes, 41,8 ng/mL; encontrándose diferencia estadísticamente significativa (prueba U de Mann-Witney, $p < 0,05$).

Las frecuencias de las causas de HPRL se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4. Causas de la HPRL.

Etiología	n	%
Idiopática	21	53,8
Fisiológicas	8	20,5
Microadenoma de hipófisis	3	7,7
Probable macroprolactinoma	3	7,7
Hipotiroidismo	2	5,1
Medicamentos (sulpiride, anticonceptivo oral)	2	5,1

Tabla 5. Factores de infertilidad concomitantes en pacientes con HPRL.

Factores concomitantes	n	%
Masculino	24	61,5
Tubárico	18	46,2
Enfermedad pélvica inflamatoria	8	20,5
Peritoneal	8	20,5
Endometriosis	8	20,5
Uterino	7	17,9
Ovárico	2	5,1

Entre las 17 con más de 50 ng/mL de PRL encontramos 2 con microadenoma (11,8%). De las 7 mujeres con amenorrea secundaria, 1 tuvo microadenoma de hipófisis.

Los factores de infertilidad concomitantes en pacientes con HPRL se muestra en la Tabla 5.

Discusión

La prevalencia de HPRL encontrada entre las pacientes infértiles estudiadas (8,4%) es bastante inferior al 19 a 41% descrito en la literatura.³

La edad promedio de las pacientes con HPRL estudiadas (33,1 años) es similar a la encontrada en otros trabajos.^{4,5} Esto indica que las mujeres infértiles con HPRL acuden después de los 30 años de edad, cuando la fecundidad empieza a decrecer.⁶

La posibilidad de concebir podría llegar a 61,6 y 75,9% cuando la paciente acude por ayuda médica antes de los 3 años de infertilidad⁷; sin embargo sólo 43,4% de nuestras pacientes solicitaron ayuda antes de los 3 años de enfermedad.

El 56,4% de las pacientes estudiadas tuvo valores de PRL entre 26 y 50 ng/mL, lo cual es similar a lo encontrado en otras investigaciones.^{3,8,9}

Los antecedentes encontrados que pueden ser causa de HPRL son: ejercicio moderado a intenso, tuberculosis, medicamentos y alteraciones tiroideas. El ejercicio moderado a intenso representa el antecedente más importante (23,1%) siendo una situación estresante que produce secreción de beta-endorfinas en el cerebro, que a su vez ocasiona aumento pasajero de PRL.^{1,10-12}

El antecedente de tuberculosis se encontró en 10,3% de pacientes. Esta enfermedad puede comprometer el

tallo hipofisario impidiendo el aporte de dopamina a la hipófisis, produciendo de esta forma HPRL.^{1,10,13,14}

El uso de anticonceptivos hormonales o antipsicóticos como el sulpiride ocurrió en 5,1% de los casos, lo cual es similar al 7,1% publicado por Seshadri.¹⁵ Los estrógenos de los anticonceptivos son causa frecuente de HPRL, actuando sobre las células lactótrofas a través de la TRH.^{10,16} Llamaría la atención que una mujer infértil use anticonceptivos; sin embargo, la paciente había empezado a usar estos medicamentos con la intención de regularizar su ciclo menstrual antes de ser atendida en el HAL. Una paciente usaba sulpiride, antipsicótico que bloquea los receptores dopaminérgicos, aumentando así la secreción de PRL.^{1,10,13,16}

La disfunción tiroidea es causa de HPRL.^{1,10,13,17} Encontramos el antecedente de hipotiroidismo e hipertiroidismo (este último en tratamiento) en 2,6% cada uno. La literatura refiere que menos del 1% de mujeres con HPRL puede presentar hipotiroidismo; y que 30 a 37% de mujeres con hipotiroidismo presenta HPRL.¹⁶ En el hipotiroidismo existe depuración metabólica renal de PRL baja^{1,10,17}, aumento de receptores de TRH en los lactótrofos, hiperplasia de tirótrofos y lactótrofos, y aumento del VIP; todo lo cual conduce a un incremento de PRL.¹

El 48,7% de pacientes estudiadas tenía el antecedente de aborto (espontáneo o provocado), porcentaje mayor a lo encontrado en la literatura, y en nuestro medio por Saona, quien describe que 10 a 20% de embarazos clínicos en mujeres no infértiles terminan en aborto.¹⁸ La alta frecuencia de abortos podría explicarse por fase lútea insuficiente (FLI), la cual se asocia a aborto habitual.¹⁹

Los trastornos menstruales se presentaron en 25,6% de casos, siendo este valor menor al 30 a 76,7% hallados por otros estudios^{3,6}; en nuestro trabajo, este hecho puede ser explicado por los valores de HPRL discretamente superiores a 25 ng/mL. Las alteraciones menstruales se deben a una inadecuada secreción de GnRH producida por elevación de la actividad dopaminérgica y opioide en el hipotálamo, inducida por la HPRL.^{1,11,13,16,20}

La galactorrea es un hallazgo frecuente en HPRL y se considera un excelente marcador clínico^{9,13,20}; la encontramos como antecedente y/o al examen físico en 46,2% de pacientes, lo que concuerda con el 30 a 80% publicado en la literatura.^{4,9,11,13,20}

En pacientes con síndrome amenorrea-galactorrea (SAG) se encontró tendencia a un mayor nivel de PRL y una de ellas (20%) tenía un microadenoma de hipófisis; lo cual concuerda con la frecuencia de 10 a 36% de tumores de hipófisis comunicada en pacientes con SAG e HPRL.⁵

La FLI es la primera evidencia clínica de HPRL.^{11,13} Encontramos FLI en 17 casos, lo cual indica que hay pacientes normomenorreicas con este trastorno, ya que sólo 10 pacientes presentaron alteraciones menstruales. La FLI ocurre por reducción de progesterona^{8,21} debida a esteroidogénesis anormal del cuerpo lúteo¹³ causada por disminución de LH y FSH.^{8,9}

El 44,8% de nuestras pacientes tuvo un índice de masa corporal mayor de 25, lo cual es superior al 36% encontrado en la población femenina norteamericana entre 20 y 74 años de edad²²; pero igual al de madres no embarazadas, cuyo último hijo tenía entre 2 meses y 5 años de edad.²³ Esto último no está a favor de que el sobrepeso esté relacionado con la HPRL.

En pacientes con HPRL existe disminución de la concentración de la globulina transportadora de estrógenos y testosterona circulante, lo cual produce incremento de la testosterona libre y por ello hirsutismo.^{13,16,25} Encontramos una prevalencia de hirsutismo (5,1%) mucho menor a la informada por la literatura mundial y Gonzales (64%).²⁴

Entre nuestras pacientes se evidenció una frecuencia de bocio algo elevada (7,7%); considerando que lo habitual es encontrar hipotiroidismo primario sin bocio.^{8,10}

Respecto a la etiología de la HPRL en nuestras pacientes, la más frecuente fue la idiopática (53,8%), valor similar al 46,5% descrito por Seshadri.¹⁵ Se sabe que el 10% de pacientes con HPRL idiopática progresará luego a alguna causa conocida de HPRL^{13,26} y el 34%, volverá a tener niveles normales de PRL.²⁶

La HPRL fisiológica (20,5% de nuestras pacientes) puede ser causada por ejercicio físico, ingesta de alimentos ricos en aminoácidos esenciales y/o grasas, y relaciones sexuales, especialmente las acompañadas de orgasmo.¹

Hallamos 7,7% de prevalencia de adenomas de hipófisis entre nuestras pacientes y según Cole por encima de 15% de las pacientes con amenorrea secundaria presenta prolactinoma.²⁷ Nosotros encontramos entre las mujeres con amenorrea secundaria una con microadenoma de hipófisis (14,3%). La literatura refiere que 25% de pacientes con un valor de PRL de 50 ng/mL, y 50% de pacientes con 100 ng/mL presenta microadenoma.¹³ Nosotros hallamos 11,8% de frecuencia de adenomas entre las mujeres con PRL mayor de 50 ng/mL. Además, nuestras pacientes con microadenomas tuvieron valores de PRL significativamente mayores que el resto.

El 7,7% de las pacientes estudiadas tuvo diagnóstico probable de macroprolactinemia. Dicho trastorno ocurre por la existencia de valores altos de moléculas de PRL muy grandes (bb-PRL), las cuales tienen baja activi-

dad biológica, que puede explicarse por su dificultad de cruzar los capilares sanguíneos²⁸, razón por la cual frecuentemente estas pacientes son asintomáticas y no requerirán tratamiento para la HPRL.¹³

Es frecuente la presencia de más de un factor de infertilidad entre las pacientes con este problema. Nuestras pacientes con HPRL tenían otros factores de infertilidad asociados en el 84,6% de casos y Malay encuentra que el 60,5% de pacientes infértiles en general tiene 2 ó más factores de infertilidad a la vez.⁷ Entre las pacientes estudiadas por nosotros, los factores de infertilidad asociados más frecuentes fueron el masculino y el tubárico.

Referencias bibliográficas

- Prathibha D, Govardhani M, Krishna PTS. Prolactin levels in infertility and bromocriptine therapy in hyperprolactinaemia. *J Indian Med Assoc* 1994; 92: 397-9.
- Garmendia F. Diagnóstico y tratamiento de la hiperprolactinemia. *Rev Med Peruana* 1993; 65: 43-5.
- Quintana L. Hiperprolactinemia y su correlato clínico: estudios a nivel del mar y altura (Tesis de Bachiller en Medicina). Lima - Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1987; 67 pp.
- Arrieta V, Rodríguez T, De-Gomez M, et al. Valoración de la amenorrea hiperprolactinémica. *Obstet Ginecol (Venezuela)* 1987; 47: 114-6.
- Valdéz P, Navarro V, Devoto L, et al. Hiperprolactinemia: efecto sobre la función reproductiva. *Rev Med Sur* 1990; 15: 109-11.
- Healy DL, Trounson AO, Andersen AN. Female infertility: causes and treatment. *Lancet* 1994; 343: 1539-44.
- Malay S. Gestaciones en parejas infértiles (Tesis para título de Médico-Cirujano). Lima, Perú; Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1993. 47 pp.
- Valdez L. Estudio retrospectivo del perfil clínico y tratamiento de la hiperprolactinemia en el Hospital Arzobispo Loayza (Tesis para título de especialista en Endocrinología). Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1991. 40 pp.
- Yen S. Prolactina en la reproducción humana. En: *Endocrinología de la reproducción*. Editado por Yen S. Editorial Médica Panamericana, Mexico, 1993, pp 382-408.
- Katz E, Adashi EY. Trastornos hiperprolactinémicos. *Clin Obstet Ginecol* 1990; 3: 605-21.
- Chang J. Hiperprolactinemia y alteraciones menstruales. *Clin Obstet Ginecol* 1983; 3: 897-912.
- Daniels GH, Martin JB. Neuroendocrine regulation and disease of the anterior pituitary and hypothalamus. En: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Edited by Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf R, et al. McGraw-Hill Book Company, New York, 1987. pp 1694-718.
- Corenblum B. Trastornos de la secreción de prolactina. En: *Ginecología*. Editado por Copeland. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1994, pp 438-59.
- Knigge U, Deigaard A, Wollesen F, et al. Histamine regulation of prolactin secretion through H1 and H2 receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 118-22.
- Seshadri M, Sud A, Chady M, et al. Hyperprolactinemia in women - A series of 71 cases. *JAPI* 1993; 41: 706-7.
- Archer D. Conceptos y tratamientos actuales de la hiperprolactinemia. *Ginecol Obstet Temas Actuales* 1987; 4: 887-905.
- Poretsky L, Garber J, Kleefeld J. Primary amenorrhea and pseudoprolactinoma in a patient with primary hypothyroidism. *Am J Med* 1986; 81: 180-2.
- Saona L. Epidemiología del aborto: Hospital de Apoyo Cayetano Heredia 1975-84 (Tesis para título de especialista en Ginecología y Obstetricia). Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1998. 56 pp.
- Ando N, Gorai J, Hirabuki T, et al. Prolactin disorders in patients with habitual abortion. *Nippon-Sanka-Fujinka-Gakkai-Zasshi* 1992; 44: 650-6.
- Porias H, Hernández J, Villanueva C, et al. Aspectos fisiopatológicos del síndrome de amenorrea galactorrea normoprolactinémico. *Gineco Obstet Mex* 1987; 55: 53-8.
- McNeely M, Soules M. The diagnosis of luteal phase deficiency: a critical review. *Fertil Steril* 1988; 50: 1-15.
- OPS. Obesidad. En: *Conocimientos actuales sobre nutrición*. Editorial OPS, Washinton DC, 1991, pp 28-46.
- Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú: Encuesta demográfica y de salud familiar 1996. Editora Gráfica Hagil EIRL, Lima 1997, pp 175-8.
- Gonzales G, Coyotupa J, Noriega L, et al. Hiperprolactinemia en el síndrome de ovario poliquístico: ¿Causa o consecuencia? *Diagnóstico* 1988; 21: 106-11.
- Glickman S, Rosenfield R, Bergenstal R, et al. Multiple androgenic abnormalities, including elevated free testosterone in hyperprolactinemic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 251-7.
- Martin T, Kim M, Malarkey WB. The natural history of idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 855-8.
- Cole D, Lees P, Armitage M. A good wife, but never a mother... *J R Soc Med* 1995; 88: 176P-178P.
- Leite V, Cosby H, Sobinho L, et al. Characterization of big, big prolactin in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 365-72.