



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“FRECUENCIA DEL PROLACTINOMA Y SUS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”**

Tesis
para obtener el título de:

**Especialista en
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

Presenta

DRA. NICOLE MAHEVA MONTEVERDE CABALLERO

Tutor:

DRA. SLETZA LISSETTE ARGUINZONIZ VALENZUELA



CIUDAD DE MÉXICO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

1. MARCO TEÓRICO.....	
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	
3. JUSTIFICACIÓN	
4. HIPÓTESIS	
5. OBJETIVOS	
6. MATERIALES Y MÉTODOS	
7. CLASIFICACION DEL ESTUDIO	
8. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	
9. POBLACIÓN ELEGIBLE	
10. CRITERIOS DE SELECCIÓN	
11. UBICACIÓN DEL ESTUDIO.....	
12. TAMAÑO DE LA MUESTRA	
13. VARIABLES	
14. DESCRIPCIÓN DE ESTUDIO.....	
15. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	
16. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	
17. RESULTADOS.....	
18. DISCUSIÓN.....	
19. CONCLUSIONES.....	
20. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
21. ANEXOS	
22. Anexo 1. Definición de variables.....	
23. Anexo 2. Hoja de Captura de Datos.....	
24. Anexo 3. Cronograma de actividades	

MARCO TEÓRICO

Fisiología de la prolactina

La prolactina es una hormona de 23kDa, codificada por un gen en el cromosoma 6, compuesta de 199 aminoácidos que forman un polipéptido de cadena única con tres puentes disulfuro intramoleculares. Es producida primordialmente por la hipófisis anterior, y se ha identificado como el mayor estimulante de la lactancia en el periodo del postparto.

Esta hormona es principalmente secretada por los lactotrópos, células que constituyen el 20-50% de la hipófisis anterior. También se encuentran sitios extra pituitarios de secreción de prolactina como los linfocitos, fibroblastos en piel, en cerebro, glándula mamaria, decidua placentaria, próstata y adipocitos. (Ignacak et al, 2012).

Es secretada de manera pulsátil, con fluctuación circadiana, viéndose más aumentada en ciclo de sueño de movimientos oculares rápidos. Los estímulos fisiológicos más importantes son la succión, el estrés y aumento de nivel de estrógenos. (Freeman et al, 2000).

La prolactina se encuentra principalmente bajo el tono inhibitorio de la Dopamina, la cual actúa sobre los receptores D2, en la hipófisis, reduciendo la transcripción y secreción de la prolactina, al igual que actúan disminuyendo la proliferación de las células lactotrópas. (Ben-Jonathan et al, 2001). Sin embargo, existen varios factores que estimulan la secreción de prolactina mediante la inhibición del tono dopaminérgico, tales como opiodes, colecistocinina, bombesina, neurotensina y neuropéptido Y, a diferencia de otras hormonas pituitarias, la PRL no posee un factor liberador hipofisiotrópico específico conocido.

Ya que el órgano blanco primario de esta hormona no es endocrino, (glándula mamaria) por lo que no presenta un mecanismo de retroalimentación negativa

clásico mediado por hormonas; en su lugar, se evidencia un mecanismo de retroalimentación de asa corta donde la misma prolactina regula su secreción a nivel hipotalámico. (Grattan et al, 2002)

Hiperprolactinemia

El exceso de prolactina o hiperprolactinemia, es el desorden hormonal hipofisario más frecuente observado en la práctica clínica. (Prabhakar et al, 2008)

En los ensayos utilizados en la actualidad los valores normales de prolactina corresponden a 25 ng/mL en mujeres y 20 ng/mL en hombres cuando se utiliza el World Health Organization Standard 84/500 y 1 ng/mL es equivalente a 21.2 mIU/L.

Existen condiciones fisiológicas y patológicas que pueden producir una elevación de la prolactina (Tabla I). En primer lugar se deben descartar las causas fisiológicas, siendo el embarazo y la lactancia las más comunes. Condiciones de estrés, incluyendo el estrés leve de la venopunción, pueden inducir elevaciones transitorias en la prolactina sérica. Otros estados fisiológicos relacionados con elevación de las concentraciones de prolactina incluyen el ejercicio, sueño y coito. (Melmed et al, 2008)

Las causas patológicas incluyen condiciones propias de la adenohipófisis, alteración de la conexión hipotálamo/hipofisaria y desórdenes sistémicos que condicionan un aumento en las concentraciones séricas de prolactina.

El prolactinoma constituye el tumor pituitario más común (aproximadamente 40% (Klibanski et al, 2010). Es importante determinar la presencia de clínica sugerente de acromegalia ya que los adenomas mixtos cosecretantes de hormona de crecimiento y prolactina han sido bien documentados. (Bonert et al, 2006). Lesiones selares y paraselares, incluyendo tumores pituitarios y no pituitarios, así como, condiciones infiltrativas (sarcoidosis, histiocitosis, entre otras) y traumas craneales pueden causar hiperprolactinemia secundaria a alteración de la producción hipotalámica de dopamina o del transporte del neurotransmisor a la pituitaria por compresión del tallo pituitario. (Mancini et al, 2008)

Las concentraciones de prolactina también pueden encontrarse elevadas en pacientes con enfermedad renal crónica usualmente debido a disminución en el metabolismo de la hormona. La diálisis no altera las concentraciones séricas de prolactina pero esta pueden normalizarse posterior al trasplante renal (Holley et al 2004). Hipotiroidismo primario de larga data y tratado inadecuadamente puede cursar con leve a moderada hiperprolactinemia por incremento de la síntesis de TRH hipotalámica la cual es capaz de estimular al lactotrópo e inducir hiperplasia pituitaria que puede simular un adenoma. (Ahmed et al, 1989)

El síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) es frecuentemente asociado con hiperprolactinemia probablemente por aromatización de andrógenos a estrógenos y estimulación de la secreción de PRL, usualmente sin lesión pituitaria, aunque el SOPQ y el prolactinoma pueden coexistir y necesitar tratamiento independientemente (Bracero et al, 2001)

La causa más frecuente de hiperprolactinemia de origen no tumoral se debe al uso de fármacos. Los neurolépticos/antipsicóticos pueden ocasionar hiperprolactinemia hasta en un 40-90% de los pacientes gracias al efecto antagónico de la dopamina de este tipo de medicación (Molitch et al, 2005). El verapamilo causa hiperprolactinemia en 8,5% y las mujeres usuarias de anticonceptivos orales pueden presentar concentraciones levemente elevadas de prolactina sérica entre el 12 y el 30% (Romeo et al, 1996)

Cuando la causa de la hiperprolactinemia no ha podido ser determinada, se define como idiopática. Probablemente se deba a adenomas hipofisarios pequeños, no visibles en las pruebas de imagen, y que generan elevaciones hormonales leves, ya que hasta en un 10% de los casos finalmente se detecta un microadenoma cuya progresión a macroadenoma es rara.

TABLA I. ETIOLOGIA DE LA HIPERPROLACTINEMIA
FISIOLOGICAS
Lactancia
Embarazo
Ejercicio
Sueño
Estrés
Coito
PATOLÓGICAS
ENFERMEDAD HIPOTALÁMICA/ALTERACIÓN EN EL TALLO HIPOTALAMO HIPOFISIARIO
Enfermedades infiltrativas: Sarcoidosis, Tuberculosis, Histiocitosis de Langerhans, Granuloma eosinofílico
Irradiación craneal
Anormalidades vasculares
Pseudotumor cerebro
Tumores: Craneofaringioma, Meningioma, Disgerminoma, Quiste de tercer ventrículo, Glioma, Hamartoma y Metástasis
Síndromes Genéticos (Neoplasia endocrina múltiple-NEM1, Complejo de Carney, Síndrome de McAlbright)
Sección de tallo
HIPOFISIARIAS
Prolactinoma
Adenoma no funcionante
Síndrome de silla turca vacía
Acromegalia
Enfermedad de Cushing
Hipofisitis Linfocítica
Infiltrativas: Sarcoidosis, Granuloma de células gigantes
NEUROGÉNICAS
Lesiones de pared torácica
Lesiones de médula espinal
MISCELÁNEAS
Hipotiroidismo primario
Insuficiencia adrenal
Insuficiencia renal
Síndrome de Ovario Poliquístico

Cirrosis
Paraneoplásica
Idiopática
SECUNDARIA AL USO DE MEDICAMENTOS
Medicamentos gastrointestinales: Metoclopramida, Domperidona, Antagonistas de receptor de histamina tipo 2
Estrógenos
Neurolépticos: Fenotiazinas, Butirofenonas y antipsicóticos atípicos
Antidepresivos: Tricíclicos y Tetracíclicos, IMAO, IRSS, otros
Antihipertensivos: Verapamilo, Metildopa, Reserpina
Opiodes
Cocaína
Inhibidores de la proteasa
Metales pesados y otros químicos: Manganeso, Mercurio, Plomo, Cadmio, Uranio, Arsénico, Bario, Estireno,
Gases anestésicos

Dentro de la sintomatología clínica secundaria a la hiperprolactinemia, dado que la prolactina estimula la producción de leche por la glándula mamaria y que su secreción sostenida es capaz de alterar la síntesis de esteroides sexuales gonadales al interrumpir la secreción pulsátil de GnRH y gonadotropinas, la galactorrea y la disfunción en la esfera reproductiva constituyen los marcadores clínicos de la hiperprolactinemia no fisiológica, sin embargo, un grupo de pacientes puede permanecer asintomáticos. (Prabhakar et al, 2008)

El hipogonadismo inducido por la hiperprolactinemia crónica puede conllevar a disminución de la densidad mineral ósea en ambos sexos, con pérdida predominante de hueso trabecular vertebral e incremento en el riesgo de fracturas. (Vestergaard et al, 2002)

Prolactinomas

Los prolactinomas son tumores hipofisarios derivados de las células lactotróficas secretoras de prolactina (Kars et al, 2010).

Son los adenomas hipofisarios más comunes, representando aproximadamente el 40% de todos los tumores de hipófisis, y el 50-60% de todos los tumores funcionales hipofisarios; la gran mayoría son intraselares pequeños y de lento crecimiento, presentados con mayor frecuencia en el sexo femenino. (Wong et al, 2015).

Aunque son predominantemente benignos, clasificados según OMS como tumores grado I, producen secuelas importantes por su efecto de masa y/o por los síntomas producidos por los niveles altos de prolactina. (Louis et al, 2007).

Se estima una prevalencia de prolactinomas en población adulta de 100 por cada millón de habitantes (Schlechte et al, 2003).

Los prolactinomas constituyen alrededor del 40% de los adenomas pituitarios subclínicos encontrados hasta en el 10,4% de necropsias. (Buurman et al, 2008). Por su parte, los prolactinomas clínicamente aparentes varían en un rango de 6-10 hasta 50 /100.000 casos, según la serie estudiada, con un predominio en mujeres y raramente encontrados en niños. (Fernández et al, 2010)

Se clasifican de acuerdo al tamaño en microadenomas (menores de 1 cm), macroadenomas (mayores de 1 cm). De acuerdo a la histopatología pueden clasificarse en tres grupos: Escasamente granulados, Densamente granulados y Adenomas de células madre acidófilas, de los cuales los escasamente granulados son el grupo más común (Melmed et al, 2011).

Los síntomas asociados con los prolactinomas se deben principalmente a dos factores: 1. Los efectos endocrinos de hipersecreción de prolactina, y 2. El efecto de masa en estructuras circundantes. Los síntomas endocrinos incluyen galactorrea, amenorrea, ginecomastia, infertilidad y disminución de libido.

Pacientes especialmente con macroprolactinomas pueden presentar síntomas de compresión del quiasma óptico, cefalea muy probablemente debida al estiramiento de la duramadre circundante o del diafragma selar, hipopituitarismo por compresión de los vasos portales, del tallo hipofisario o de la propia glándula y por último neuropatías craneales por extensión paraselar con invasión al seno cavernoso. Dentro de las neuropatías craneales se incluyen oftalmoplegía y diplopía por compresión de los nervios III, VI y IV en ese orden de frecuencia. (Kim et al, 2007). Aunque agudamente puede ser reversible, la compresión crónica del quiasma óptico puede provocar atrofia del nervio óptico, déficit visual permanente o disminución de la agudeza visual.

En población pediátrica la sintomatología incluye pubertad retrasada en ambos sexos, con amenorrea primaria y galactorrea en niñas y clínica similar a la del adulto en el sexo masculino. Debido a la mayor prevalencia de macroadenomas en este grupo etario, los prolactinomas son frecuentemente acompañados de síntomas neurológicos. (Eren et al 2011)

Las concentraciones de prolactina pueden orientar la etiología de la hiperprolactinemia. Valores superiores a 250 ng/mL usualmente indican la presencia de un macroprolactinoma, concentraciones superiores a 100 ng/mL se presentan en hiperprolactinemia inducida por drogas, estrógenos, causas idiopáticas e incluso microprolactinomas, y menores de 100 mg/mL, se relacionan con condiciones que cursen con compresión del tallo hipofisario. (Karavitaki et al, 2005).

El objetivo del tratamiento consistirá en restablecer los valores normales de prolactina con el propósito de restaurar la función gonadal y detener la galactorrea, y en el caso de que la etiología sea un prolactinoma reducir la masa tumoral y los efectos de compresión local. (Casanueva et al, 2006)

El tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos es la primera línea de tratamiento para prolactinoma debido a su efectividad para la normalización de los niveles de prolactina, reducción del volumen tumoral y restauración de la función

gonadal. Para la mayoría de los microprolactinomas, estos medicamentos restauran la función gonadal en el 80-90% de los pacientes. La normalización de los niveles de prolactina puede lograrse hasta en el 85% de los pacientes con macroprolactinomas y reducción del tumor en aproximadamente en un 25%. (Webster et al, 1999)

Se sabe que la terapia farmacológica es la primera línea de tratamiento para los prolactinomas debido a su éxito y eficacia, la cirugía es la opción usualmente para aquellos pacientes que son intolerante o resistentes a agonistas dopaminérgicos, con persistencia de hiperprolactinemia sin disminución del tamaño tumoral o con fístula de líquido cefalorraquídeo luego de disminución de tamaño tumoral por medicamentos. La cirugía también está indicada para pacientes con tumores quísticos que no responden a la terapia con agonistas de dopamina, con síntomas de efecto de masa que no se resuelven con tratamiento médico o apoplejía pituitaria que requiere manejo quirúrgico de urgencia con descompresión de quiasma óptico. (Nomikos et al, 2001)

Para tumores grandes invasivos que son resistentes a la terapia con fármacos, la cirugía citorreductora o “debulking”, es necesaria en algunos casos para reducir el tamaño del tumor para mejorar su sensibilidad a la terapia farmacológica. (Vroonen et al, 2012)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El prolactinoma constituye el tumor hipofisario más común, con una prevalencia del 40% aproximadamente, (Aguirre et al, 2013) mientras que en la población pediátrica, los adenomas hipofisarios corresponden entre el 1 al 6% de los tumores intracraneanos. (Fideleff et al, 2007)

Los conocimientos adquiridos y las nuevas metodologías disponibles han llevado a un incremento en la frecuencia del diagnóstico de hiperprolactinemia y por ende de tumores productores de prolactina, en niños y adolescentes, no obstante este tema aún representa un reto diagnóstico en pediatría, sobre todo en niños y niñas prepúberes, debido a la ausencia inicial frecuente de síntomas y signos mediados hormonalmente, así como de manifestaciones neurológicas inmediatas por su lento crecimiento, sin embargo posteriormente puede asociarse a importante efecto de masa con alteraciones visuales crónicas desde disminución de la agudeza visual hasta la ceguera permanente y alteraciones endocrinológicas crónicas como talla baja, infertilidad y baja calidad ósea, por lo que por estas razones representa un tema meritorio de mayor investigación dentro de nuestro instituto.

Por todo lo anterior esta tesis pretende responder a las siguientes **Preguntas de Investigación:**

1. ¿Cuál es la frecuencia de prolactinoma según edad y sexo y sus características clínicas en los pacientes atendidos en el Servicio de Endocrinología en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero del 2000 al 31 de Mayo del 2016?
2. ¿Cuál es la frecuencia del microprolactinoma según edad y sexo y sus características clínicas en los pacientes atendidos en el Servicio de Endocrinología en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero del 2000 al 31 de Mayo del 2016?

3. ¿Cuál es la frecuencia del macroprolactinoma según edad y sexo y sus características clínicas en los pacientes atendidos en el Servicio de Endocrinología en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero del 2000 al 31 de Mayo del 2016?

4. ¿Cuál es la frecuencia del macroprolactinoma gigante y sus características clínicas según edad y sexo en los pacientes atendidos en el Servicio de Endocrinología en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero del 2000 al 31 de Mayo del 2016?

JUSTIFICACIÓN

Se sabe que los tumores productores de prolactina tienen múltiples efectos tanto a nivel endocrinológico tales como hipogonadismo, galactorrea e incluso infertilidad, así como efectos de masa como cefalea, alteraciones visuales y otros déficits hipofisarios.

Sin embargo, aún se carece de un estudio epidemiológico que permita precisar con claridad la frecuencia de estos tumores en la población atendida en nuestro hospital, el cual es una institución de referencia nacional.

Debido al nivel de atención que se brinda en nuestro instituto, la información que se obtenga de este estudio podría extrapolarse a la situación nacional sobre la frecuencia de estos tumores, lo que podría contribuir a la gestión de políticas claras orientadas al diagnóstico y manejo oportuno de esta condición clínica.

HIPÓTESIS

Los prolactinomas representan los tumores de hipófisis más frecuentes, siendo aproximadamente el 2% de todos los tumores intracraneales en niños, de predominio en el sexo femenino.

Los macroprolactinomas son más frecuentes en población pediátrica (60-80%), que los microprolactinomas, a diferencia de los adultos, en donde la situación es a la inversa, con predominio en el sexo masculino.

Los macroprolactinomas gigantes son más comunes en varones que en mujeres, con una prevalencia en un rango de 0,5 a 4%.

OBJETIVO GENERAL

- Describir la frecuencia y características clínicas del prolactinoma según edad y sexo en pacientes pediátricos atendidos en el servicio de endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría desde el 1ro enero del 2000 al 31 de Mayo de 2016.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la frecuencia y características clínicas del microprolactinoma según edad y sexo en el periodo comprendido del 1ro de enero del 2000 hasta el 31 de Mayo de 2016.
- Describir la frecuencia y características clínicas del macroprolactinoma según edad y sexo en el periodo comprendido del 1ro de enero del 2000 hasta el 31 de Mayo de 2016.
- Describir la frecuencia y características clínicas del macroprolactinoma gigante según edad y sexo en el periodo comprendido del 1ro de enero del 2000 hasta el 31 de Mayo de 2016.

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Observacional, transversal, descriptivo y retrolectivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

POBLACIÓN OBJETIVO:

Pacientes mexicanos atendidos en el servicio de Endocrinología en un hospital pediátrico de tercer nivel en México.

POBLACIÓN ELEGIBLE:

Paciente con prolactinoma en el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo comprendido del 1ro de enero del 2000 hasta el 31 de Mayo de 2016.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes de cualquier sexo con antecedente de Prolactinoma, en el Instituto Nacional de Pediatría y haya sido atendido en el Servicio de Endocrinología.
- Expedientes que cuenten con determinaciones de Prolactina

Criterios de exclusión:

- Pacientes que tengan otro tipo de tumor hipofisiario diferente a Prolactinoma (Craneofaringeoma, Germinoma, Linfoma, Meningioma, Glioma, Hamartoma)

- Pacientes que tengan alguna condición o uso de medicamentos que cause hiperprolactinemia (estrógenos, metoclopramida, antidepresivos tricíclicos, opiodes)
- Pacientes que no hayan sido evaluados en la consulta de endocrinología en el Instituto nacional de Pediatría.

UBICACIÓN DEL ESTUDIO

Se realizarán revisiones de expedientes clínicos en el departamento de archivo clínico en el periodo comprendido del 1ro de enero del 2000 hasta el 31 de Mayo del 2016 del Instituto Nacional de Pediatría en la Ciudad de México.

CLASIFICACIÓN DE VARIABLES

Ver detalle en Anexo 1

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

- Se identificarán a los pacientes con prolactinomas que se han atendido en el Instituto Nacional de Pediatría en el servicio de Endocrinología, con apoyo del departamento de Archivo Clínico
- Se revisarán los expedientes para seleccionar a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión ya mencionados y se descartarán aquellos que no los cumplan
- Se utilizará una Hoja de recolección de datos para reunir la información necesaria

- Se utilizará el programa Excel y el Programa estadístico SPSS v. 21 para realizar la captura de la información y el análisis estadístico correspondiente.
- Luego de obtener los resultados, se confeccionarán gráficas con estos para redactar las conclusiones del estudio.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

A pesar de que el prolactinoma es el adenoma hipofisario más común, representan menos del 3% de los tumores supratentoriales en niños, por lo que se revisarán todos los expedientes de prolactinomas en el archivo clínico en el periodo comprendido del 1ro de enero del 2000 hasta el 31 de Mayo del 2016 del Instituto Nacional de Pediatría, y se utilizarán para el estudio aquellos que cumplan los criterios de inclusión antes mencionados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

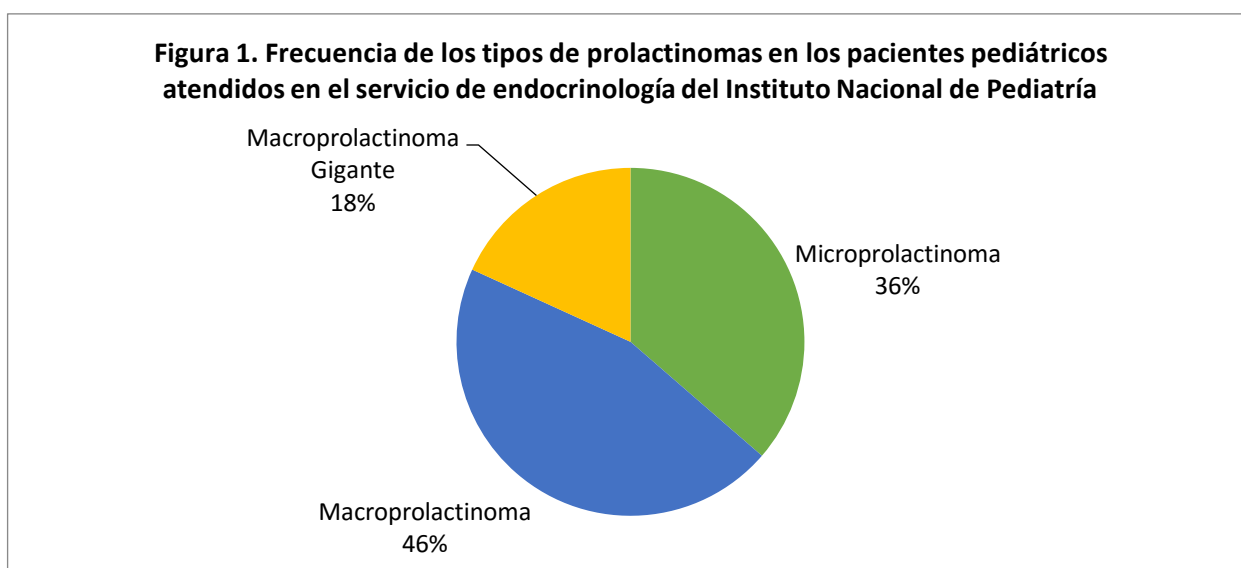
Se realizará análisis descriptivo de las variables cualitativas mediante el uso de proporciones y frecuencia; y para las variables cuantitativas se realizarán cálculos de media y desviación estándar o mediana con mínimos y máximos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio, al ser retrospectivo y descriptivo y en el cual no participan individuos activamente a los que se les aplique un procedimiento o intervención o alguna maniobra, al igual que los datos obtenidos no atentan contra su integridad, por lo que no se infringen las buenas prácticas clínicas (BPC) ni los principios que se encuentran en la Declaración de Helsinki de 1964, en donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a un estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.

RESULTADOS

Se revisaron 107 expedientes correspondientes al período comprendido entre el 1ero de Enero de 2000 al 31 de Mayo de 2016 con diagnóstico de tumor de hipófisis, encontrándose como elegibles, 11 expedientes que cumplían con todos los criterios de selección, representando el 10% de toda la muestra.



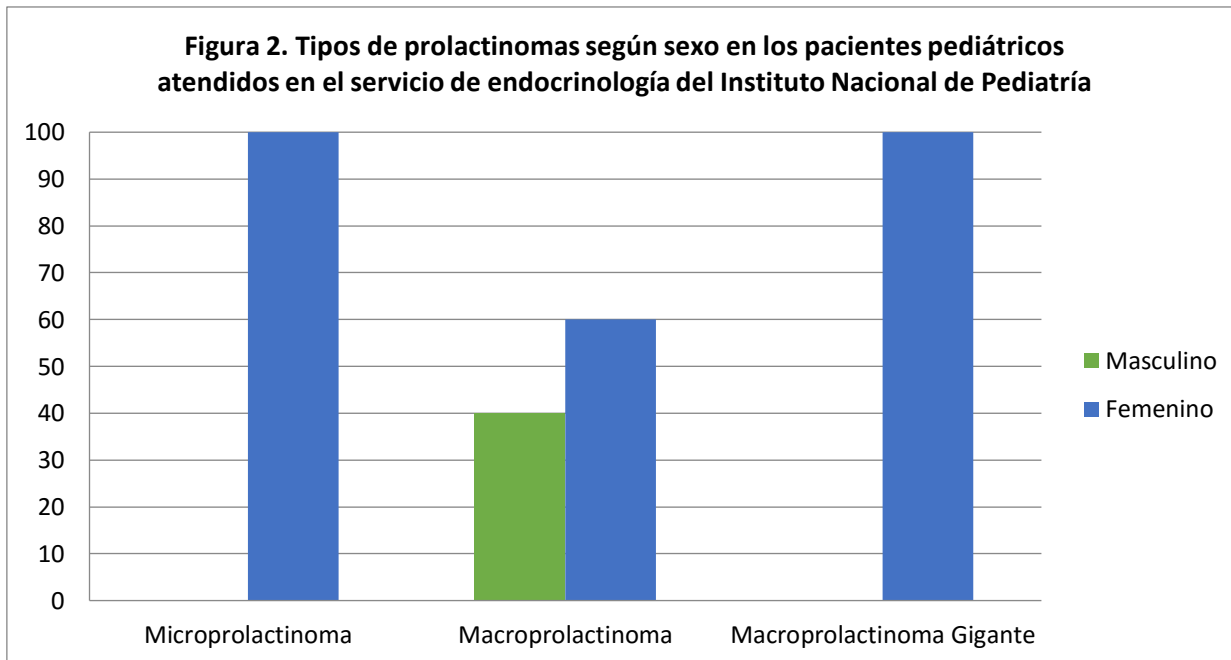
El 45.5% de los pacientes tuvo diagnóstico de macroprolactinoma, mientras que el 36.4% de microprolactinoma. El macroprolactinoma gigante se observó en el 18.2% de los casos.

Tabla 1. Descripción general de las características demográficas y clínicas de la población pediátrica del servicio de endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría.

Variables	N (%)	Media (DE)	Mínimo	Máximo
Sexo				
Femenino	9 (82)			
Masculino	2 (18)			
Edad (años)		13 (3)	5	16
Niveles de Prolactina (ng/ml)		782.3 (1187.9)	56	4036
Galactorrea				
No	6 (54.5)			
Sí	5 (45.5)			
Amenorrea				
No	7 (63.6)			
Sí	4 (36.4)			
Cefalea				

No	1 (9.1)			
Sí	10 (90.9)			
Alteraciones Visuales				
No	6 (54.5)			
Sí	5 (45.5)			
Total	11 (100.0)			

En la tabla 1 se muestra las características clínicas y demográfica de la población en estudio. La mayoría de los pacientes eran del sexo femenino con un 82%, con una media de edad de 13 ± 3 años. Encontramos que un 45.5% de los casos se presentó con galactorrea, el 36.4% con amenorrea, 90.9% con cefalea y un 45.5% tuvo alteraciones visuales.



El sexo femenino prevaleció en todos los tipos de prolactinoma, siendo de un 100% en el microprolactinoma y en el macroprolactinoma, mientras que un 60% en el macroprolactinoma gigante.

Tabla 2. Tipos de prolactinomas según edad en los pacientes pediátricos atendidos en el servicio de endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría.

VARIABLES	Media (DE)	Mínimo	Máximo
Microprolactinoma	14.2 (0.9)	13	15
Macroprolactinoma	12.2 (4.2)	5	16
Macroprolactinoma Gigante	13.5 (0.7)	13	14

Tabla 3. Características clínicas según tipos de prolactinomas según edad en los pacientes pediátricos atendidos en el servicio de endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría.

VARIABLES	Microprolactinoma N (%)	Macroprolactinoma N (%)	Macroprolactinoma Gigante N (%)	Total
Galactorrea	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	5
Amenorrea	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	5
Cefalea	4 (40.0)	4 (40.0)	2 (20.0)	10
Alteraciones Visuales	0 (0.0)	3 (60.0)	2 (40.0)	5

Se pudo encontrar que el 40% de los pacientes con macroprolactinoma presentó galactorrea, al igual que aquellos con microprolactinoma. Del 50% de los que cursaron con amenorrea, estos tenían diagnóstico de macroprolactinoma gigante. La cefalea fue el síntoma que más se observó en este estudio, siendo más prevalente en los pacientes con micro y macroprolactinoma. Las alteraciones visuales fueron encontradas en el 60% de los pacientes con macroprolactinoma.

Con respecto a los niveles de prolactina promedio al diagnóstico de todos los prolactinomas fue 782.3 ± 1187.9 ng/ml, con un promedio de 86,40 ng/ml para los microprolactinomas, 624,24 ng/ml para los macroprolactinomas y 2569 ng/ml para los macroprolactinomas gigantes

DISCUSIÓN

El prolactinoma es el tumor hipofisario más común, con una frecuencia variable de acuerdo a edad y sexo, siendo más frecuente en mujeres entre 20 a 50 años. En la edad pediátrica, a pesar de ser la etiología más frecuente, representa aproximadamente menos del 2% de todos los tumores supratentoriales. En nuestro estudio, se revisaron 107 expedientes correspondientes a tumores hipofisarios, encontrándose 11 expedientes eligibles, lo que representa el 10% de dicha muestra, que sobrepasa discretamente lo mencionado en la literatura, hecho que puede deberse al tamaño de muestra. Esto es equiparable al único estudio realizado en México, por Rivera – Hernández y colaboradores en el año 2011, en el Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, IMSS, en donde evaluaron un total de 16 pacientes en un período de 10 años.

Con respecto a la frecuencia de los tumores de acuerdo a su tamaño, encontramos que el 45.5% de los pacientes tuvo diagnóstico de macroprolactinoma, mientras que el 36.4% de microprolactinoma y el macroprolactinoma gigante se observó en el 18.2% de los casos, dando un total 55% para estos últimos grupos. Esto es comparable con lo encontrado en la literatura propuesta por Iglesias et al en 2013, en donde reporta que en la población pediátrica, a diferencia de los adultos, los macroprolactinomas son más frecuentes y con mayor sintomatología, representando del 60 - 80% de todos los prolactinomas en este grupo etario.

Según el sexo, la mayoría de los pacientes eran del sexo femenino con un 82% en todos los tipos de prolactinoma, siendo de un 100% en el microprolactinoma y en el macroprolactinoma, mientras que un 60% en el macroprolactinoma gigante,, lo que corresponde a lo presentado por Colao y colaboradores en 1998, en donde se mantiene la mayor frecuencia del prolactinoma en el sexo femenino, como en la población adulta, en donde de 26 pacientes evaluados y seguidos durante 20 años, 17 (65%) fueron del sexo femenino.

De acuerdo a sus manifestaciones clínicas encontramos en total, que en un 45.5% de los casos se presentó con galactorrea, el 36.4% con amenorrea, 90.9% con cefalea y un 45.5% tuvo alteraciones visuales, con mayor predominio en el sexo femenino, como se había mencionado previamente. Según el tamaño del tumor y las características clínicas, se pudo encontrar que el 40% de los pacientes con macroprolactinoma presentó galactorrea, al igual que aquellos con microprolactinoma. Del 50% de los que cursaron con amenorrea, estos tenían diagnóstico de macroprolactinoma gigante.

La cefalea fue el síntoma que más se observó en este estudio, siendo más prevalente en los pacientes con micro y macroprolactinoma. Las alteraciones visuales fueron encontradas en el 60% de los pacientes con macroprolactinoma y en el 40% de los pacientes con macroprolactinoma gigante, sin evidenciarse en el grupo de microprolactinoma, lo cual puede correlacionarse en parte con la literatura, en el estudio presentado por Liu en 2015, se evidenció mayor efecto de masa (Cefalea, Alteraciones visuales) en aquellos pacientes varones con macroprolactinomas y macroprolactinomas gigantes (80% pacientes masculinos vs 25% pacientes femeninos para cefalea, y 60% pacientes masculinos vs 0% pacientes femeninos para alteraciones visuales), difiriendo con nuestro estudio en el sexo, en donde fue más predominante el sexo femenino en todos los tamaños tumorales, lo que podría deberse al tamaño de muestra.

Con respecto a la edad de presentación, en nuestro estudio se observó una media de edad de presentación de todos los prolactinomas de 13 ± 3 años; para el microprolactinoma, se observó una edad al diagnóstico de $14,2 \pm 0,9$ años, para el macroprolactinoma, de $12,2 \pm 4,2$ años y para el macroprolactinoma gigante, de $13,5 \pm 0,7$ años, con un único paciente varón de 5 años, con un macroprolactinoma. Esto puede ser equiparable con lo presentado en el estudio de Acharya y colaboradores, publicado en 2009 en Pituitary, en donde la edad de presentación para el microprolactinoma fue $16,7 \pm 1,5$ años, para el macroprolactinoma fue de $16,1 \pm 1,1$ años y para el macroprolactinoma gigante, fue de $16,9 \pm 1,2$ años, siendo

infrecuente el prolactinoma en general en edad prepuberal. También puede ser comparable al estudio antes mencionado de Rivera- Hernández, con una edad de presentación de 12,8 años (9-17 años).

Finalmente, se encontró como resultado no esperado, que los niveles de prolactina promedio al diagnóstico de todos los prolactinomas fueron de 782.3 ± 1187.9 ng/ml, con un promedio de 86,40 ng/ml para los microprolactinomas, 624,24 ng/ml para los macroprolactinomas y 2569 ng/ml para los macroprolactinomas gigantes, lo cual corresponde con la literatura, en el trabajo mencionando previamente, presentado por Acharya et al, en donde el promedio de prolactina para los microprolactinomas fue 322 ng/ml (66-450ng/ml), para macroprolactinomas fue de 522,38 ng/ml (190-820ng/ml), y para los macroprolactinomas gigantes, el promedio fue de 2294,86 ng/ml (516-12800ng/ml).

CONCLUSIONES

El prolactinoma es el tumor hipofisario funcional más frecuente en todos los grupos etarios, sin embargo, representa una entidad rara en pediatría. La edad de presentación más frecuente es en etapa puberal, siendo infrecuente en edad prepuberal. Es más frecuente en el sexo femenino, lo cual corresponde tanto a la literatura de adultos como de población pediátrica.

Son más frecuentes, los efectos de masa (cefalea y alteraciones visuales) en aquellos pacientes que presentan tumores mayores de 1 y 4 cm que las alteraciones hormonales, debido a que en la población pediátrica es son más frecuentes los tumores de mayor tamaño que en adultos, y esto a su vez puede correlacionarse con el nivel de prolactina, siendo directamente proporcional al tamaño tumoral.

Este estudio, aunque descriptivo, con una muestra escasa, representa el primer estudio hecho en el Instituto Nacional de Pediatría, sobre esta patología, y esperamos que sirva de referencia para otros estudios futuros que puedan facilitar el diagnóstico oportuno de estos tumores y mejorar la calidad de vida de los pacientes que los padezcan.

ANEXOS

Anexo 1. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CATEGORIA	ESCALA DE MEDICIÓN
Sexo	Género biológico del paciente.	Reportado en Ficha de identificación.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
Edad en el momento del diagnóstico	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo.	Reportado en Ficha de identificación.	Cuantitativa Discreta	Años
Prolactina	Hormona que estimula la secreción de la leche a través de una acción directa sobre la glándula mamaria.	Reportado en la Hoja de concentración de laboratorios.	Cuantitativa continua	ng/ml
Microprolactinoma	Tumor hipofisario menor de 1 cm productor de prolactina	Reportado en resultado de resonancia magnética	Cuantitativa continua	cm
Macroprolactinoma	Tumor hipofisario mayor de 1cm productor de prolactina	Reportado en el resultado de resonancia magnética	Cuantitativa continua	cm
Macroprolactinoma gigante	Tumor hipofisario productor de prolactina mayor a 4 cm	Reportado en el resultado de resonancia magnética	Cuantitativa continua	cm

Galactorrea	Secreción espontánea de leche a través de los pezones fuera del periodo de lactancia	Reportado en evaluación por endocrinología	Cualitativa Nominal	Si No
Amenorrea	Ausencia de menstruación a los 14 años sin aparición de caracteres sexuales secundarios Ausencia de menstruación los 16 años, con aparición de caracteres sexuales secundarios Ausencia de menstruación por 6 meses	Reportado en evaluación por endocrinología	Cualitativa Nominal	Si No
Cefalea	Dolor de cabeza	Reportado en evaluación por endocrinología	Cualitativa Nominal	Si No
Alteraciones visuales	Presencia de una o más de las siguientes manifestaciones Diplopía, Amaurosis fugaz, Hemianopsia bitemporal	Reportado en valoración por Oftalmología o Endocrinología	Cualitativa Nominal	Si No

Anexo 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre del paciente: _____

Expediente: _____.

Fecha de nacimiento __/__/____.

Edad al diagnóstico _____

Sexo: Femenino ____ Masculino ____

Prolactina al diagnóstico _____

Características clínicas:

- Galactorrea SI NO
- Amenorrea SI NO
- Cefalea SI NO
- Alteraciones visuales SI NO

Fecha de resonancia magnética de hipófisis (Diagnóstico) _____

- Tamaño del tumor: Menor de 1 cm/Mayor de 1cm/Mayor de 4cm

Otras características del tumor: _____

Anexo 3. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	PERIODO DE TIEMPO				
	Marzo 2016	Abril 2016	Mayo 2016	Junio- Julio 2016	Agosto 2016
Realización del protocolo					
Selección de expedientes electrónicos					
Revisión por el comité académico					
Revisión de expedientes físicos					
Recolección de datos.					
Análisis de los resultados/Impresión de tesis.					

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. A. Ignacak, M. Kasztelnik, T. Sliwa, R.A. Korbut, K. Rajda, T.J. Guzik, *Journal Of Physiology And Pharmacology* 2012, 63, 5, 435-443
2. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, et al. PRL: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000;80(4):1523–631.
3. Prabhakar VKB, Davis JRE. Hyperprolactinaemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.* 2008;22:341–353
4. Grattan DR. Behavioural significance of prolactin signalling in the central nervous system during pregnancy and lactation. *Reproduction.* 2002;123:497–506.
5. Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Williams textbook of endocrinology.* 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008; 185–261
6. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med* 2010;362:1219–1226.
7. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:67–99.
8. Bonert VS, Melmed S. Acromegaly with moderate hyperprolactinemia caused by an intrasellar macroadenoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2:408–412.
9. Holley JL. The hypothalamic-pituitary axis in men and women with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004;11:337–341
10. Ahmed M, Banna M, Sakati N, Woodhouse N. Pituitary gland enlargement in primary hypothyroidism: a report of 5 cases with follow-up data. *Horm Res* 1989;32:188–192.
11. Bracero N, Zacur HA. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:77–84.
12. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1050–1057.
13. Romeo JH, Dombrowski R, Kwak YS, Fuehrer S, Aron DC. Hyperprolactinaemia and verapamil: prevalence and potential association with hypogonadism in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:571–575.
14. Idem a 3

15. Vestergaard P, Jørgensen JOL, Hagen C, Hoeck HC, Laurberg P, Rejnmark L, Brixen K, Weeke J, Andersen M, Conceicao FL, Nielsen TL, Mosekilde L. Fracture risk is increased in patients with GH deficiency or untreated prolactinomas--a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:159–167
16. Kars M, Dekkers OM, Pereira AM, et al. Update in prolactinomas. *Neth J Med* 2010;68:104–12.
17. Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev* 2001;22(6):724–63.
18. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114:97–109.
19. Melmed, S. *The Pituitary*, Third Edition, 2011, Chapter 15, P. 475-531.
20. Wong A., Eloy JA , Couldwell W, Liu J, Update in Prolactinoma part 1 *Journal of Clinical Neuroscience* 22 (2015) 1562–1567
21. Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med* 2003;349(21):2035–41.
22. Buurman H, Saeger W. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *Eur J Endocrinol* 2006;154:753–758.
23. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:377–382.
24. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 2006;65:265–73.
25. Kim SH, Lee KC. Cranial nerve palsies accompanying pituitary tumour. *J Clin Neurosci* 2007;14(12): 1158–62.
26. Eren E, Yapıcı Ş, Çakır EDP, Ceylan LA, Sağlam H, Tarım Ö. Clinical course of hyperprolactinemia in children and adolescents: a review of 21 cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3:65–69.
27. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HCA, Trifanescu R, Ansorge O, Meston N, Turner HE, Wass JA. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:524–529.

28. Webster J. Clinical management of prolactinomas. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999;13:395–408.
29. Aguirre MA, Luna M, Reyes Y, Zerpa Y, Vielma M. Diagnóstico y manejo de la hiperprolactinemia. *Rev Venez Endocrinol Metab.*2013; 11 (1): 26-38
30. Fideleff H, Suárez M, Llano M, Sequera AM, Ruibal G, Boquete H. Hiperprolactinemia en niños y adolescentes, conceptos e interrogantes actuales. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2007; 44 (2): 94-106.
31. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. Current management of prolactinomas. *J Neurooncol* 2001;54:139–50.
32. Vroonen L, Jaffrain-Rea ML, Petrossians P, et al. Prolactinomas resistant to standard doses of cabergoline: a multicenter study of 92 patients. *Eur JEndocrinol* 2012;167:651–62.
33. Rivera – Hernández, A, Peralta- Cortazár, C. Nishimura-Meguro, E. Experiencia en el diagnóstico y tratamiento de los prolactinomas en población pediátrica *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 2011: Vol 8. Núm 4, p 181-185.
34. Iglesias, P, Diez, JJ. Macroprolactinoma: a diagnostic and therapeutic update. *QJMed* 2013; 106:495–504
35. Colao A, Loche S, Cappa M, Di Sarno A, Landi ML, Sarnacchiaro F, Facciolli G, Lombardi G. Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2777–2780.
36. Yang Liu, Yong Yao, Bing Xing, Wei Lian, Kan Deng, Ming Feng, Renzhi Wang. Prolactinomas in children under 14. Clinical presentation and long-term follow-up *Childs Nerv Syst* (2015) 31:909–916
37. Acharya SV, Gopal RA, Bandgar TR, Joshi SR, Menon PS, Shah NS. Clinical profile and long term follow up of children and adolescents with prolactinomas. *Pituitary* 2009 12:186–189.