UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS

FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICAS

CARRERA BIOQUIMICA

FRECUENCIA DE ADENOMA HIPOFISIARIO EN RELACION A LA DETERMINACIÓN DE PROLACTINA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO DE ADENOMA HIPOFISIARIO DEL HOSPITAL OBRERO Nº 1. Noviembre-Febrero de 2008

TESINA PARA OBTENER EL GRADO DE LICENCIATURA EN BIOQUIMICA

POSTULANTE : ORMACHEA SALCEDO, Peggy Brenda Gigliola

ASESORES : Dr. CALLISAYA HUAYÑUMURO, Juan Edgar

Dr. SANCHEZ ENRIQUEZ, Rómulo

LA PAZ – BOLIVIA

AGRADECIMIENTOS

A lo largo de mi vida o por lo menos desde que recuerdo siempre estuvieron conmigo en todo momento e instante apoyándome, cuidándome y guiándome, a ellos les debo todo, la educación y los valores que me inculcaron pero ante todo el infinito amor que me dieron y aún me dan y seguirán brindando, a ellos les debo todo lo que soy ahora, así como aún ahora siendo una persona ya en edad y como cuando era una pequeña guían mi camino con el infinito amor, tolerancia y comprensión que solo ellos pueden brindar es por ello que les agradezco con todo el corazón, a mis magníficos padres y por ello también a Dios que en su infinita bondad me los dio pues sin ellos yo no estaría aquí a los tres que siempre están conmigo todo el agradecimiento por estar viva y con ellos.

No debo olvidar también a mis valiosas y no menos queridas hermanas Paola y Alexandra pues por no solo el hecho de ser hermanas y compartir ese lazo tan grande como el de la sangre si no también nos une el gran amor, comprensión y respeto que también nos hacen grandes amigas.

Sería imposible olvidar a aquellos que con consejos, cariño, amistad e infinito amor también han jugado un papel muy importante a lo largo de mi vida me como ser mis abuelos a los cuales les agradezco sus palabras de aliento y siempre buenos deseos, a mis tíos Juan, Miriam y en especial a mi tia Lily que con su infinito cariño y amor que me demuestras día con día así como el gran apoyo espiritual y consejos que me brindas he podido superar baches del camino mil gracias no debo olvidar también a Ramiro y Marcos que aunque hoy ya no están conmigo siempre los llevo en el corazón pues al igual que todos solo supieron darme cariño, amor y consejos que aun hoy a pesar de todo me hacen mucha falta.

Agradezco también la gran colaboración brindada a mis asesores los doctores Juan Callisaya y Rómulo Sanchez por su gran apoyo y guía en la realización de este trabajo, de igual forma mis sinceros agradecimientos a las doctoras Heidy Garcia y Katiuska Gonzales por sus consejos y sugerencias mil gracias.

DEDICATORIA

Una persona inteligente no puede ser mala.

Una persona buena siempre es inteligente.

Perfecciona tu bondad ejercitando tu intelecto, y mejora tu intelecto ejercitando tu bondad y amor.

Tolstói

Cuando alguien, que de verdad necesita algo

Lo encuentra,

No es la casualidad quien lo procura,

Si no él mismo. Su propio deseo

Y su propia necesidad le conduce a ello.....

Hermann Hesse

El tiempo es gran amigo pues en su infinita

Bondad te devuelve lo perdido

En sabiduría e integridad

Charles Dikens.

Este chico es la ignorancia la chica le necesidad

Guardate de los dos pero guardate sobre

Todo del chico por que en la frente lleva escrita

La condenación.

Charles Dickens

Estos pensamientos y extracto de mis libros y escritores favoritos los dedico con este trabajo a mis Maravillosos padres pero en especial a la memoria de Ramiro este logro es por los dos.

RESUMEN.

La prolactina PRL es una de las hormonas peptídicas anterohipofisiarias (hipófisis anterior) que existe virtualmente en todas las especies vertebradas, la molécula se compones de 198 residuos aminoacídicos, su secreción es pulsátil y circadiana, se encuentra bajo el control del Hipotálamo. La función predominante de PRL varía entre los vertebrados; lactogénesis en los mamíferos, osmorregulación en los peces teleósteos. Existe evidencia de su importante papel en los mecanismos de inmunorregulación, de activación celular en el sistema reproductivo, control de la osmorregulación en el riñón y acciones como hormona de estrés en el humano. Existen múltiples situaciones en la cuales los niveles de PRL se elevan de forma transitoria o permanente cuando esto se produce por causas como el sueño, embarazo, lactancia. Una causa fisiológicas de Hiperprolactinemias es el Tumor Hipofisiario productor de PRL siendo este el más frecuente, por tanto al diagnosticar una hiperprolactinemia constituye una obligación buscar su presencia. [1, 2, 5, 7, 8, 10,15]

Del 100% de solicitudes hormonales el 11.2% corresponden a determinaciones de prolactinas, encontrándose un 29% de hiiperprolactinemias siendo que el 28.2% corresponde a mujeres y solo el 0.8% a varones lo que indica que existe 35 veces mas en mujeres, teniendo 73 (28.97%) casos con hiperprolactinemias, de los cuales la mayoría se encuentran entre 20-40 años. El diagnostico de adenoma hipofisiario es del 36.35% de los cuales 18.3% presentan hiperprolactinemia, para el diagnostico de infertilidad se obtuvo el 17.85% de los cuales el 3.97% es de hiperprolactinemias y para el diagnostico de amenorreas se obtuvo el 11.9% de los cuales el 2.4% corresponde a hiperprolactinemias siendo el restante 4% de hiperprolactinemias en los demás 16 diagnósticos. La relación de sexo y diagnóstico presuntivo expreso que para el sexo femenino existen 94.44% de solicitudes en tanto que para el sexo masculino solo 5.55% del total de solicitudes para la determinación de prolactinemias. El servicio que mayor solicitud de prolactinemias solicita corresponde a ginecología con 52%, seguido de endocrinología con 27.8% y neurología con el 4.8%, el restante 15% esta distribuido en deferentes servicios y centros hospitalarios. Considerando que los diagnósticos de acromegalia, amenorrea, infertilidad, bocio nodular, cefalea, disfunción hormonal, disfunción tiroidea, galactorrea, hiperprolactinemia, hipotiroidismo, nódulo tiroideo podrían ser producto de la presencia de adenoma hipofisiario corresponderían al 9.12% de hiperprolactinemias, que sumados al 18.25% de hiperprolactinemias encontrados en los diagnósticos presuntivos de adenomas hipofisiarios, dan el 27.4% de hiperprolactinemias del 29% encontrados en este estudio

CONTENIDO

	Pág.
1. ANTECEDENTES	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
3. JUSTIFICACIÓN	3
4. MARCO TEÓRICO	4
4.1 LA PROLACTINA	4
4.2 ADENOMA HIPOFISIARIO	20
4.3 FLUOROINMUNOENSAYO	37
5. OBJETIVOS	
5.1. GENERAL	39
5.2. ESPECIFICOS	39
6. CONTROL SEMANTICO	39
7. DISEÑO METODOLOGICO	
7.1 CONTEXTO Y CLASIFICACIÓN DE LA INVETIGACIÓN	40
7.2 UNIVERSO	40
7.3 MUESTRA	40
7.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	40
7.5 VARIABLE DEPENDIENTE E INDEPENDIENTE	41
7.6 OPERALIZACIÓN DE VARIABLES	41
7.7 OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN	42
7.8 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	42

7.9 PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS 42
7.10 EQUIPO 42

7.11 PROCEDIMIENTO DE FLUOROINMUNOESNSAYO DEL KIT DELFIA PROLACTIN 44

7.12 CONTROL DE CALIDAD 45

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN 46

9. CONCLUSIONES 56

10. BIBLIOGRAFÍA 57

INTRODUCCION. La Prolactina (PRL) es una de las hormonas de la hipófisis anterior, que existe virtualmente en todas las especies vertebradas actúa sobre la glándula mamaria los ovarios y los testículos según se trate de una mujer o un hombre. Los valores normales de la prolactina son de de 1 a 20 ng/mL por el método de ELISA cuando los niveles de PRL se elevan nos referimos a una Hipeprolactinemia que puede darse por deficiencia hipotalámica por la presencia de Adenoma Hipofisiário. Entre las causas fisiológicas para la presencia de Hiperprolactinemias tenemos la etapa de embarazo, lactancia, situaciones de estrés.

Por lo general las hiperprolactinemias revelan la presencia de Adenomas Hiopofisiários por lo que el presente trabajo pretende encontrar la frecuencia de Adenomas Hipofisiários en relación a las hiperprolactinemias.

1.1 Antecedentes.

En el campo de la endocrinología la información sobre el comportamiento de las hormonas adenohipofisiarias siempre ha sido de gran importancia, los avances logrados durante décadas ahora son accesibles por los medios de información disponibles. [1, 2, 5,9]

La prolactina se sintetiza en las células lactotropas de la hipófisis anterior, éstas se encuentran distribuidas por toda la hipófisis y suponen entre un 7%-30% de todas las células, esta se sintetiza a partir de un polipéptido precursor que también puede encontrarse en sangre periférica tanto en individuos sanos (8%-20%), como en individuos con adenomas hipofisiarios. [1, 2,3]

La hipófisis es nuestra glándula maestra que tiene una enorme importancia para nuestro equilibrio hormonal y homeostático en general, pesa alrededor de 10 g y mide poco más de 1 cm. de diámetro. Su porción anterior, la adenohipófisis, conformada por varios tipos celulares con la función específica de producir una hormona en especial, puede ser asiento de tumoraciones habitualmente benignas, llamadas adenomas hipofisiarios que constituyen solamente 10% de todos los tumores intracraneales, significan un área de confluencia de interés muy grande para diversos especialistas.

Se ha reportado que los adenomas hipofisiarios constituyen de 10 a 15% de todos los tumores intracraneales, tienen una prevalencia en autopsias de 10 a 20%, su frecuencia respecto con la edad es de casi un 79% a los 45 años comprendiendo en su mayoría a personas menores de 40 años, y hasta 20% tiene adenomas a los 80 años no se presenta en niños. De los adenomas, solamente de 6 a 8% agrandan la silla turca y 2-8 en 100,000 individuos por año buscan atención médica por sintomatología hormonal o de compresión, sin embargo, de todos aquellos casos que clínicamente son sugestivos de adenoma, 9-10% no lo son, de ahí la necesidad de hacer un adecuado diagnóstico diferencial con muchas otras alteraciones que se presentan en la región sillar, originadas en cualquiera de las importantes estructuras vecinas: [5, 7, 9, 11,13]

Clínicamente, la presentación de los adenomas puede deberse a hiperproducción hormonal, a compresión de la hipófisis sana y consecuente disminución de su función o a compresión de las estructuras.

Los tumores hipofisiarios son generalmente adenomas benignos de crecimiento lento que son clasificados como funcionales (60%), es decir que secretan en exceso una o más hormonas, o no funcionales (40%), que no secretan hormonas y constituyen solo masas de células. Estas masas tumorales pueden comprimir la misma hipófisis (lo cual puede causar deficiencias hormonales) o estructuras adyacentes como el nervio óptico, lo cual puede causar perturbaciones y pérdida de la visión. 1, 3, 5, 8,10

El nivel de la “PRL basal” constituye una herramienta fundamental en lo referente al diagnóstico de adenomas hipofisiarios y es altamente predictivo , si su valor es 150 ng/ml o más casi siempre es un prolactinoma, si está entre 50 ng/ml y 150 ng/ml hay un 50% de probabilidad que se trate de un tumor, y entre 20 ng/ml y 50 ng/ml la probabilidad es un 25%, en consecuencia toda paciente en la que se haya descartado la causa farmacológica y que tenga hiperprolactinemia debe tener un estudio de imagen radiográfico (TAC y RMN) de hipófisis cualquiera que sea su nivel de PRL. 2,6,7

Un prolactinoma es el tipo más común de adenoma hipofisario, representando por lo menos el 30% de todos los adenomas de la hipófisis. Los Prolactinomas ocurren más

comúnmente en personas menores de 40 años. El tamaño del prolactinoma es igual al nivel de prolactina; en otras palabras, cuanto más grande es el tumor, mayor es el nivel de prolactina producido por la hipófisis.

Los Adenomas son más o menos cinco veces más comunes en las mujeres que en

los hombres, pero son poco comunes en los niños, por lo menos la mitad de todos los Adenomas son muy pequeños (menos de 1 cm. o 3/8 de una pulgada en diámetro). Estos micro adenomas son más comunes en las mujeres. Los tumores más grandes, llamados macro adenomas, son más comunes en los hombres. Los adenomas en los hombres tienden a ocurrir a una edad avanzada y pueden alcanzar un tamaño grande antes de que aparezca cualquier síntoma. [5, 8, 11,15]

1.2 Planteamiento del problema.

La falta de educación y la idiosincrasia misma de la población muchas veces hace que las personas no recurran oportunamente a los centros de salud, por ello las personas solo visitan los mismos cuando presentan sintomatología avanzada.

Por norma la determinación de prolactina se debería solicitar cundo el cuadro clínico presentara amenorrea acompañada de galactorrea, trastornos del ciclo ovulatorio, después de las dos semanas de un alumbramiento, falta de libido en los varones y sospechas de infertilidad, algo que no siempre se cumple.

Existen reportes que indican que no siempre las técnicas radiológicas como el TAC (Tomografía Axial Computarizada) y RMN (Resonancia Magnético Nuclear), evidencian la presencia de Adenomas Hipofisiarios (microadenomas), siendo importante la determinación de prolactina ya que una hiperprolactinemia evidenciaría la presencia de una Adenoma o una disfunción regulatoria hipotalamica, en lo referente a un prolactinoma el tamaño del mismo es directamente proporcional al nivel de prolactina presente en sangre. Por lo que es muy importante realizar un seguimiento de los casos que presentan hiperprolactinemia así mismo incentivar a que esta prueba sea requerida de forma rutinaria en ciertas etapas de la vida.

1.3 Justificación.

La determinación de prolactina en sangre es una prueba común para las personas que sufren de galactorrea acompañada de amenorrea o tiene problemas de infertilidad, así como en los casos que presentan trastornos en el ciclo ovulatorio y diagnóstico de ovarios poliquisticos, en los varones cuando tienen perdida de libido, ginecomastia e hipogonadismo.

Siendo así en este trabajo nuestro interés, el comportamiento de la prolactina (PRL) con relación a la presencia de adenomas hipofisiarios, puesto que en nuestro medio no existen estudios acerca del comportamiento de esta hormona respecto a la presencia de adenomas en la hipófisis, ya que las alteraciones hormonales el conocimiento de la biosíntesis y el comportamiento de la prolactina durante la reproducción, función fundamental de los seres vivos, nos obliga a estudiar, comprender y aplicar los conocimientos sobre dicha hormona y sus interrelaciones en el área de diagnóstico clínico, siendo este el fin fundamental del presente trabajo de tipo estadístico.

1.4 Marco Teórico.

1.4.1 La prolactina. Es la hormona adenohipofisiaria (Fig. 1) que estimula la secreción láctea, según definición de Riddle y Col (1933), fue descubierta en 1928 en la hipófisis de vaca, y es considerada filogenéticamente la hormona más antigua del reino animal. Ha sido detectada en insectos, anfibios, peces y mamíferos, su actividad luteotrófica se estableció hasta 1945, también se le conocía como hormona lactotrófica.

En un principio fue difícil su aislamiento pues su estructura es semejante (en un 16%) a la hormona de crecimiento (GH) y ambas se localizan en la hipófisis, solamente que la GH en mayor concentración. Su existencia como una entidad química, distinta de la hormona del crecimiento, se estableció a través de una serie de estudios realizados entre 1965 y 1971, conociendo también como se lleva a cabo su secreción, donde interactúan diversos factores fisiológicos con componentes neurohormonales hipotalámicos positivos y negativos, es una proteína que comparte funciones con la hormona de crecimiento (GH) y con el lactógeno placentario (HPL), a pesar de una homología relativamente pequeña.[1,7,9,10,13]

Se sintetiza en las células lactotropas de la hipófisis anterior, éstas se encuentran distribuidas por toda la hipófisis y suponen entre un 7%-30% de todas las células, es secretada en forma episódica por las células lactotropas de la hipófisis anterior, la periodicidad es circohoraria, circadiana y ultradiana. La PRL se eleva en la noche en directa relación con el sueño, alcanzando concentración máxima entre las cinco y las siete horas, los pulsos se liberan aproximadamente cada 110 minutos durante la fase folicular y cada 140 minutos durante la fase lútea tardía, es una hormona que aumenta con los estados de estrés, probablemente acoplada al incremento de la corticotropina (ACTH) y de los opiodes endógenos. [2, 5, 8,10]

Actúa sobre la glándula mamaria, los ovarios y los testículos (Gónadas), según se trate de una mujer o un hombre respectivamente. En la glándula mamaria inicia y mantiene la producción de leche materna para la lactación después del parto, en los ovarios por encima de una cantidad determinada de hormona en la sangre, interfiere con la ovulación (descarga del óvulo en las Trompas uterinas para que pueda ser fecundado o, en caso que no lo sea, se produce la regla de la mujer o "menstruación"), además la PRL está también implicada en la regulación de la respuesta inmune, incrementando la producción de anticuerpos Ig-A en la leche materna, está elevada en el feto y en el recién nacido y desciende durante los primeros meses de vida. En el hombre interviene en el deseo sexual (libido), potencia sexual y fertilidad. La función predominante de PRL varía entre los vertebrados: lactogénesis en los mamíferos, osmorregulación en los peces teleósteos. Existe evidencia de su importante papel en los mecanismos de inmunorregulación, de activación celular en el sistema reproductivo, control de la osmorregulación en el riñón y acciones centrales como hormona de estrés en el humano.

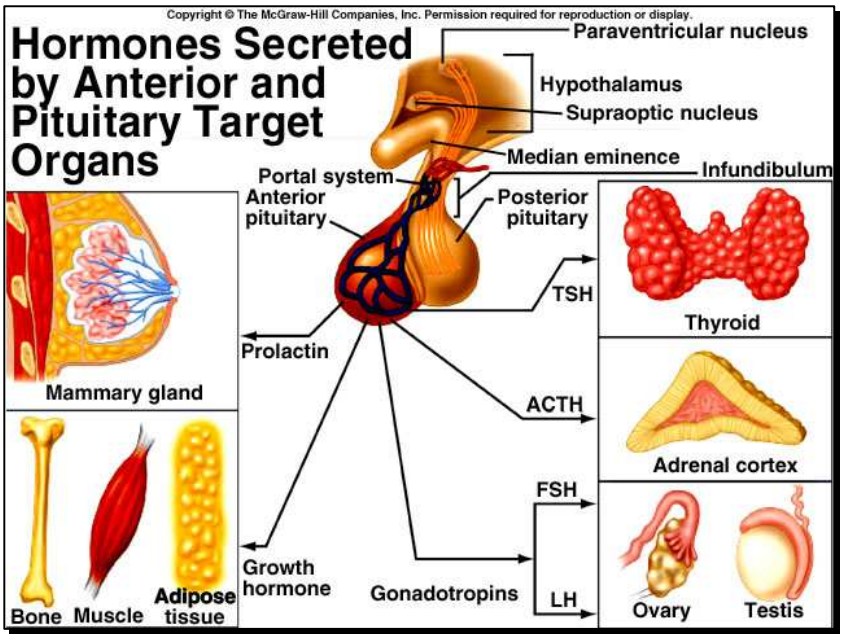

Figura Nº 1 Secreción de la Prolactina

a) Características de su estructura química

El gen que codifica la PRL en la especie humana se encuentra en el cromosoma 6 y pertenece a una super-familia de genes que codifica diversas hormonas polipeptídicas, como la hormona de crecimiento, es una hormona polipeptídica de cadena única, con un peso molecular aproximado de 22,500 Daltons, siendo la hormona adenohipofisiaria que interviene en la lactación, por medio de eventos fisiológicos y bioquímicos. [3, 4,5]

Su cadena polipeptídica consta de unos 198-200 residuos de aminoácidos cuya secuencia completa no ha sido conocida, de los primeros 50 aminoácidos más del 80% son idénticos u homólogos a la prolactina bovina. En un sujeto normal del 80 al 90% consiste en una forma pequeña pero funcional llamada l-PRL (little Prolactin) constituida por 199 monómeros de aminoácidos también llamada nativa. Coexiste una forma hormonal de mayor peso molecular (40,000-50,000 Daltons) llamada prolactina grande (big-PRL) la cual se presupone es una forma de depósito, que pocas veces es detectada en el suero y su actividad biológica es casi nula. Sin embargo se le detecta en los padecimientos de hiperprolactinemia sin manifestaciones clínicas patológicas, tal vez segregada directamente por la hipófisis o representa una forma de agregados poliméricos. [5, 6, 7, 10, 11, 15, 18,20]

También se ha reportado una forma dimérica de la big-PRL que quizás tenga unida una inmunoglobulina IgG, se le ha llamado macroprolactina (big big-Prolactin) con un peso molecular superior a los 100,000 Daltons y sin actividad biológica.

b) Variaciones Diarias y Circadianas.

Los niveles séricos de prolactina tiene variaciones diarias y circadianas, su secreción es pulsátil, como lo describió Sassin y Col, midiendo los niveles sanguíneos cada 20 minutos y con aumentos de hasta 50%. [1,5.10]

Tiene un ritmo circadiano con aumentos o picos secretorios durante la etapa de sueño, iniciando entre los 10 minutos y poco más de 1 hora de iniciado el sueño y alcanzando los valores mas altos principalmente en las etapas mas profundas. Dichos valores no descienden sino hasta dos horas después de haber despertado y poco a poco disminuyen hacia el final de la tarde, sin una tendencia a repetirse en el mismo sujeto en días posteriores, una vez en circulación la vida de la prolactina media se estima en 14 minutos. [2, 11,16]

Al parecer las variaciones por horario y durante el sueño se deben a que el estímulo dopaminérgico del hipotálamo se va modificando, la fluctuación circadiana no se ve afectada por la administración de anticonceptivos.

c) Limites de Referencia.

En sangre, la prolactina se puede encontrar desde la 16ª semana de vida fetal, aumentando sus niveles por secreción activa, ya que al nacimiento muestra cantidades mayores a los registrados en la madre.

El rango de niveles basales promedio (Fig.2) en mujeres adultas aparentemente sanas es de 1.39 a 19.2 ng/mL (se expresa en nanogramos/mililitro), para hombres se reporta en límites de 1.61 a 18.77 ng/mL. [14, 15,17]

Los límites de referencia varían de acuerdo a la edad y sexo en varones prepúberes, hasta 10 ng. en varones púberes y 13 ng. en varones adultos. De forma semejante en el sexo femenino se ha observado un incremento desde los 7 ng. en la etapa prepúber y los 13 ng. en la pubertad. En las mujeres fértiles los niveles denotan una ligera

elevación durante la ovulación y la fase luteínica, con respecto a la fase folicular, correspondiendo con los niveles de estrógenos endógenos liberados por el ovario, los cuales reducen el factor Inhibidor de la Prolactina (PIF) en el hipotálamo aumentando el número de células lactotrofas como se ha demostrado en ratas, por estimulación, este efecto depende de la dosis y duración de la aplicación, pero suele manifestarse por 24 horas. [8, 10, 16,18]

En mujeres posmenopáusicas y hombres de edad avanzada, los niveles descienden, no está claro si por deficiencia hipofisiaria o por insuficiencia gonadal, demostrando cierto papel en la función gonadal y del envejecimiento.

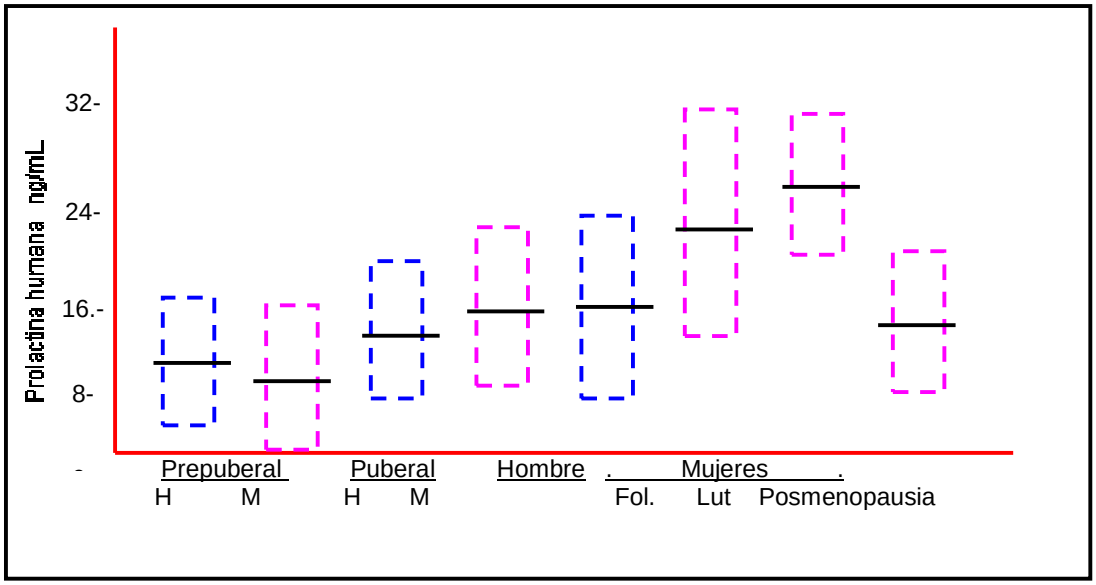

Figura 2. Concentraciones plasmáticas de prolactina en sujetos normales Y en distintas etapas de la vida.

d) Secreción de Prolactina Mecanismos de Regulación e Inhibición

Diversos factores farmacológicos y fisiológicos interaccionan con elementos neurohormonales hipotalámicos, llevando a cabo una regulación de la actividad de la prolactina.

El sistema nervioso central es el que regula la secreción de prolactina (Fig.3) mediante un mecanismo de inhibición, vía conexiones hipotálamo-hipófisis. El hipotálamo ejerce

una función importante inhibitoria para establecer el nivel normal de secreción de prolactina, a través de un factor no identificado llamado factor PIF (Prolactin Inhibitor Factor) su efecto tónico inhibitorio es predominante, y cuando se presenta una desconexión hipotálamo-adenohipofisiaria por sección del tallo hipotalámico o por lesiones destructivas hipotalámicas lleva consigo una hipersecreción de prolactina [1,2,3,4,6,8,10,11,13,15,18].

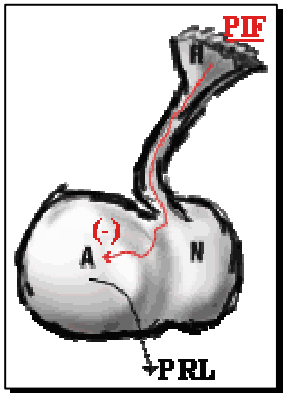

Figura 3.Hipófisis y su mecanismo de control

La dopamina es el PIF más importante, se secreta en el núcleo arcuato del hipotálamo y se transporta por el sistema portal a la hipófisis inhibiendo la secreción de PRL a través de los receptores D2. La administración de dopamina o sus precursores (levodopa) in vivo o in vitro inhiben la secreción de PRL, así como la administración de bloqueantes de los receptores dopaminérgicos (metroclopamida, fenotiacinas, etc.) elevan la secreción de PRL. [9, 18,19]

Un péptido presente en la región carboxi-terminal del factor liberador de gonadotropinas (GnRH), denominado péptido asociado a las gonadotropinas (GAP) y el neurotrasmisor ácido gammaaminobutírico (GABA) también inhiben la secreción de PRL.

Existen también factores fisiológicos estimulantes de la secreción de PRL (Fig. 4), el TRH (factor estimulador de la secreción de TSH) es un potente estimulante de la PRL. Otros factores como el péptido intestinal vasoactivo (VIP) bombesina, neurotensina, péptido histidina-metionina (PHM), son también estimulantes de la secreción de PRL. [16,17]

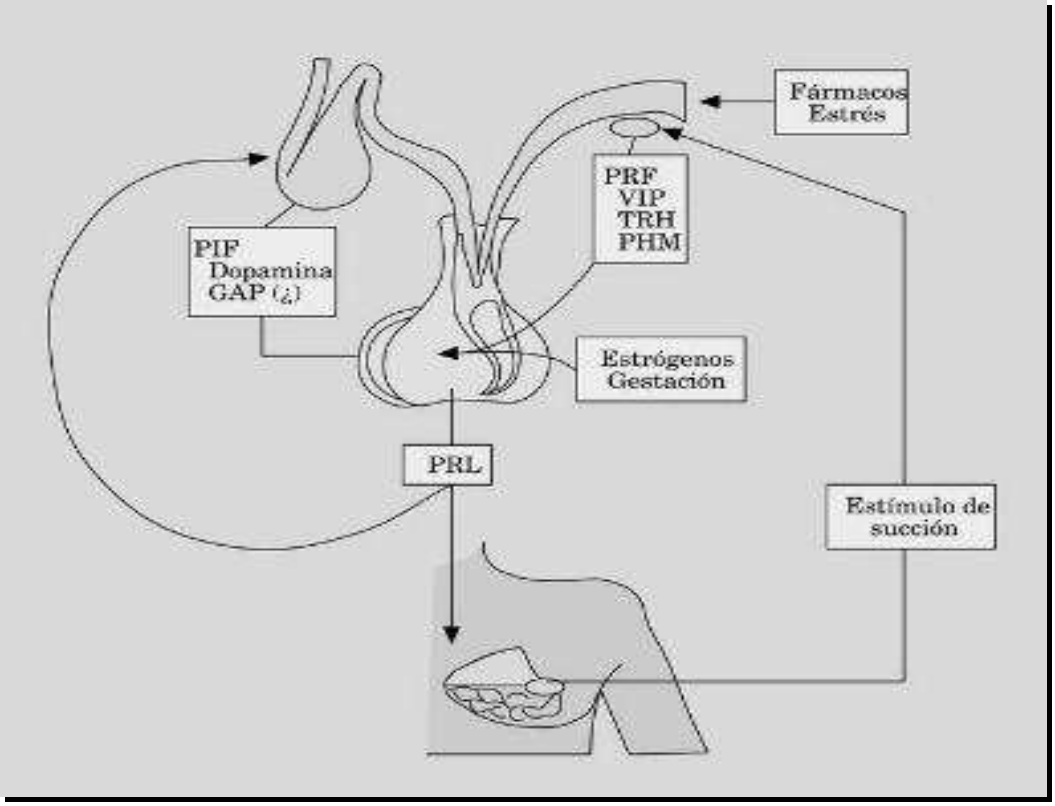

Fig.4 Principales factores reguladores de la secreción de prolactina (PRL). PIF: factores inhibidores de prolactina; PRF: factor liberador de prolactina; VIP: péptido intestinal vasoactivo; TRH: factor estimulador de la secreción de TSH; PHM: péptido histidina-metionina.

Algunas sustancias que bloquean a los receptores dopaminérgicos aumentan la secreción de prolactina, como sucede cuando bajan las catecolaminas por efecto de medicamentos como pueden ser las fenotiazinas, reserpina, metil-Dopa, el triptofano, clorpromacina y el sulpiride que es un anti-psicótico utilizado en esquizofrenia.

Existe la probabilidad de una retroalimentación negativa (feedback) en lo que podríamos llamar un circuito cerrado hipofiso-hipotalámico, a través de la misma hormona, llegando al hipotálamo por conexiones vasculares o por flujo axonal retrógrado, es probable que su acción repercuta con un aumento de la secreción del PIF hacia los vasos portales inhibiendo así su propia secreción. Algunos casos por efectos de medicamentos como neurolépticos, diversos esteroides, pentobarbital sódico (durante la anestesia) producen una disminución del contenido hipotalámico del

factor inhibidor de prolactina (PIF) por vía serotoninérgica, estimulando la secreción de la hormona. [9, 10, 16,18]

Durante los tratamientos con estrógenos como el 17 β-etinil estradiol, se denota una elevación notable de los niveles en el suero, sin que se presente galactorrea ni agrandamiento importante de las mamas, el rango de producción diaria de PRL es alrededor de 40micro gramos se metaboliza a nivel hepático (75%) y renal (25%), su vida media es de 50 minutos.

e) Hiperprolactinemia.

Los niveles de PRL en adultos varían considerablemente, los valores medios oscilan entre los 13 ng/ml en mujeres y 5 ng/ml en varones, el rango de normalidad para la mayoría de los laboratorios oscila entre los 5-19 ng/ml por el método de ELISA comúnmente usado. Dado que, como ya se ha comentado, la PRL se eleva tras el estrés, es conveniente realizar varias determinaciones basales durante varios días o bien en el mismo día con intervalos de 20 a 30 minutos. [1, 5,8]

Se define como hiperprolactinemia patológica la elevación de los niveles basales de PRL (> 20 ng/ml) una vez excluidas causas fisiológicas de elevación de PRL. Entre los mecanismos fisiopatológicos (Tabla 1.1) de hiperprolactinemia tenemos:

Deficiencia hipotalamica de dopamina: algunas enfermedades (adenomas hipofisiarios, malformaciones, etc.) pueden disminuir la síntesis o liberación de dopamina por el hipotálamo. Asimismo, algunos fármacos son capaces de deplecionar los depósitos de dopamina (reserpina, metil-dopa) en ambas situaciones al no existir factor inhibidor, aumenta la síntesis de PRL.

Defecto en el mecanismo de transporte de dopamina a la hipófisis: sección del tallo hipofisario (tumores, traumatismo).

Insensibilidad de las células lactotropas a la dopamina como fármacos que bloquean la acción de los receptores (metroclopamida, haloperidol, clorpromazina, sulpiride, etc.), disminución del número de receptores de D2 en las células lactotropas.

Hiperestimulación de las células lactotropas como hipotiroidismo (aumento de TRH), lesiones torácicas (reflejo neurogénico), estrógenos. [9,10,12,15].

Tabla 1.1 Principales factores que incrementan la secreción de PRL

Fisiológicas	Farmacológicas	Patológicas
Embarazo	TRH	Tumores hipofisiários
Lactancia	Estrógeno	Lesiones del Tallo Hipofisiário
Estimulación del pezón	VIP	Irradiación
Ejercicio físico	IMAO	Lesiones del cordón espinal
Estrés	Cinetklina	Enfermedades Hipotalámicas
Sueño	Verapamil	Hipotiroidismo
Neonatal	Antagonistas dopaminérgicos	Insuficiencia renal crónica
	Haloperidol	Insuficiencia hepática severa
	Sulpiride	Síndrome de ovarios poliquístico
	Danperidona	
	Metoclopramida	
	Reserporia	
	Opiáceos	
	Periatiacinas	

PRL prolactina; THR hormona liberadora de tiroides; VIP peptido intestinal vasoactivo; IMAO inducidor de la mono amino oxidasa

La PRL aumenta de forma fisiológica en diversas situaciones, es importante excluir dichas causas antes de establecer el diagnostico de hiperprolactinemia patológica:

1. Recién nacidos: suele existir hiperprolactinemia por acción de los estrógenos maternos. Disminuye progresivamente en los días siguientes al nacimiento y suele ser normal a partir del segundo mes de vida.
2. Embarazo: aumenta de forma paulatina a lo largo de la gestación, secundaria al aumento de estrógenos por hiperplasia de las células lactotropas hipofisarias.
3. Lactancia: en las primeras semanas de lactancia la PRL está elevada debido al estimulo que ejerce el reflejo de succión.
4. Reflejo de succión en mujeres no puérperas: es un mecanismo neurogénico y puede también activarse por lesiones traumáticas de la pared torácica, quemaduras o herpes zoster torácico.

5. Situaciones de estrés como la hipoglucemia, ejercicio, infarto agudo de miocardio pueden causar elevación significativa de PRL.
6. Sueño: como ya se ha comentado, los niveles de PRL aumentan durante el sueño y disminuyen a lo largo del día.
7. Hiperprolactinemia transitoria: se observa ocasionalmente durante la ovulación o tras comidas hiperproteicas.

Las causas farmacologicas más frecuente de hiperprolactinemia son la ingesta de fármacos. Diversos fármacos aumentan la PRL por interferir con los mecanismos de regulación fisiológica de la hormona: 1, 5, 7, 9, 12,15

Interfiriendo la unión de la dopamina a su receptor (neurolépticos, sulpiride, metoclopramida, butirofenonas).

Deplecionando los depósitos de dopamina (reserpina).
Inhibiendo la liberación de dopamina (opiáceos y derivados), o la síntesis (alfa-metildopa, inhibidores de los receptores histaminergicos H_2 como la cimetidina).

Estimulando la liberación de la hormona (estrógenos).

Entre las causas patológicas tenemos.

1. Insuficiencia renal crónica (IRC) la hiperprolactinemia es frecuente en pacientes de ambos sexos con insuficiencia renal, es debida a la disminución del aclaramiento metabólico de PRL y a una disminución de la capacidad de la dopamina para inhibir la secreción de PRL. Asimismo, se ha observado que varones con disfunción eréctil e IRC presentan niveles más elevados de PRL que los que no presentan disfunción, mujeres con amenorrea-galactorrea e hiperprolactinemia normalizan menstruaciones tras el uso de bromocriptina.
2. Cirrosis hepática un 5% de pacientes con cirrosis independientemente de la etiología presentan hiperprolactinemia debida probablemente al incremento de estrógenos.
3. Hipotiroidismo tanto en el primario como secundario existe una hiperprolactinemia marcada con hiper-respuesta a TRH. Se normaliza tras tratamiento correcto con tiroxina, es debido al incremento de la producción de TRH y a la disminución del aclaramiento de PRL.

4. Insuficiencia suprarrenal los glucorticoides inhiben la secreción de PRL, por este mecanismo puede detectarse hiperprolactinemia en pacientes con insuficiencia suprarrenal.
5. Síndrome de ovarios poliquisticos puede aparecer hiperprolactinemia secundaria al aumento de estrógenos por conversión periférica de andrógenos.
6. Tumores hipofisiarios como los productores de prolactina prolactinoma 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%. Este hallazgo se ha intentado explicar porque exista en el tumor secreción simultánea de PRL, GH y hormona adrenocorticotropa (ACTH), si bien en macroadenomas hipofisarios puede existir hiperprolactinemia por compresión del tallo hipofisario.
7. Hiperprolactinemia idiopática se define como incremento de los niveles de PRL (entre 25-100 ng/ml) sin causa morfológica aparente TAC (Tomografia axial computarizada o resonancia magnética normales). Se requiere haber descartado cualquier causa fisiológica, farmacológica o patológica de la elevación de PRL. En ocasiones podría tratarse de pequeños microadenomas no visibles por las técnicas de imagen o bien ser debida a una disfunción hipotálamo hipofisiaria no muy bien definida.

Las manifestaciones clínicas de la hiperprolactinemia son variables, dependiendo del sexo, edad, etiología de la hiperprolactinemia y tiempo de evolución. De forma general la hiperprolactinemia produce hipo gonadismo en ambos sexos por inhibición de la secreción de gonadotropinas.

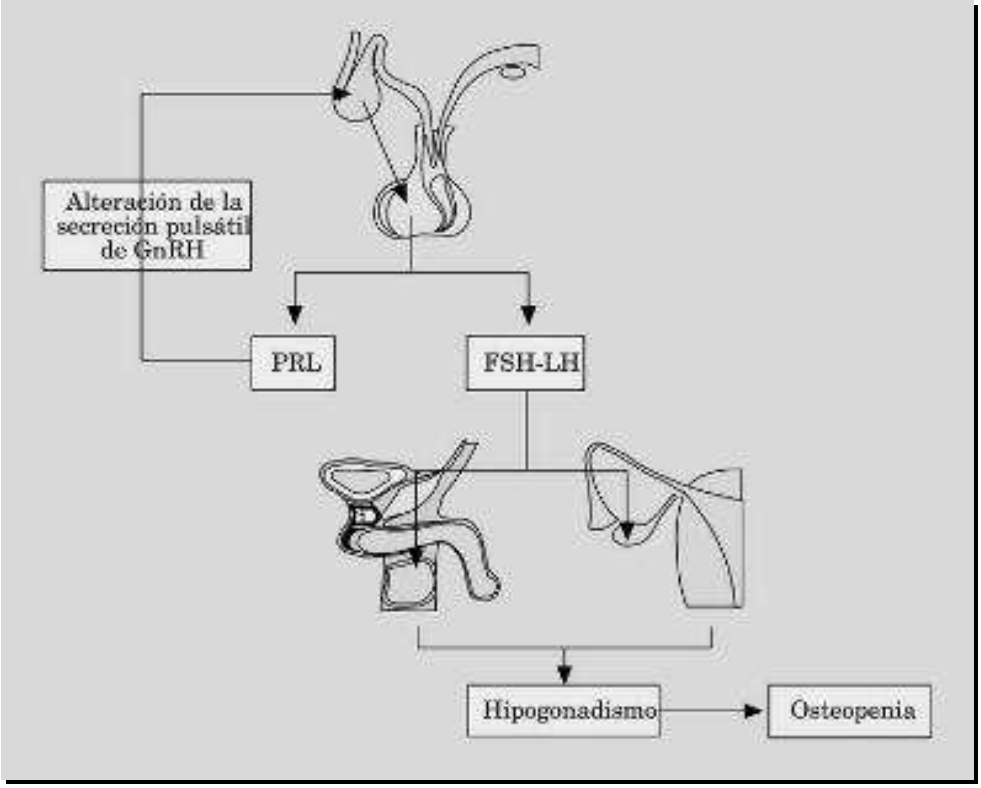

Fig. 5 Fisiopatología de la hiperprolactinemia. PRL: prolactina; FSH: hormona estimuladora del folículo; LH: hormona luteinizante GnRH: hormona liberadora de gonadotropina.

La hiperprolactinemia en la mujer se manifiesta con alteraciones menstruales (oligomenorrea o amenorrea), en algunos casos pueden presentarse ciclos menstruales normales si bien éstos son anovulatorios, galactorrea su presencia es variable (30%-80%) no es patognomónica de hiperprolactinemia ya que se presenta en mujeres con niveles de PRL normal y hasta en un 50% de mujeres premenopáusicas sanas. Sin embargo, la presencia de hiperprolactinemia se presenta en un 75% de los casos en mujeres, la galactorrea no guarda relación con el nivel de PRL, por lo que no debe considerarse como marcador de hiperprolactinemia.

Lo contrario a la Hipeprolactinemia si se diera es la Hipoprolactinemia la cual se da por un tratamiento intensivo para normalizar los niveles de Prolactina mismos que se encuentran altos dicho tratamiento es bastante largo incluso de años, es por ello que los niveles de PRL son tan bajos. [1, 5, 7, 9, 10, 11]

También se puede producir infertilidad en un 5% causada por estados hipeprolactinémicos, en mujeres debido a la anovulación, ocasionada por estados

hiperprolactinémicos, como consecuencia del hipogonadismo y del hipoestrogenismo crónico puede aparecer: disminución de la libido, sequedad vaginal y disminución de la densidad mineral ósea (osteopenia y/o osteoporosis), en algunos casos la hiperprolactinemia produce estimulación de la producción de andrógenos adrenales con aparición de acné o seborrea. [8, 10,15]

En el varón los síntomas más frecuentes son: disfunción eréctil, disminución de la libido, infertilidad, la ginecomastia es excepcional, la galactorrea es poco frecuente, se puede observar hiperprolactinemia en un 14%-30% de los casos , como consecuencia se presenta el hipogonadismo y puede aparecer osteoporosis, pueden aparecer síntomas inespecíficos como obesidad, astenia, adinamia, etc.

Debe realizarse una historia clínica detallada (Fig. 6) para descartar causas fisiológicas (embarazo y lactancia) o farmacologicas de hiperprolactinemia (reseña detallada de los antecedentes farmacológicos previos). Una vez descartadas éstas, deberán investigarse causas patológicas de hiperprolactinemia secundarias: enfermedades sistémicas como las ya reseñadas (IRC, cirrosis hepática, hipotiroidismo, etc.) o enfermedades del área hipotálamo-hipofisarias (tumores hipotalámicos, malformaciones arteriovenosas, enfermedades infiltrativas etc.). [10, 11, 15, 16,18]

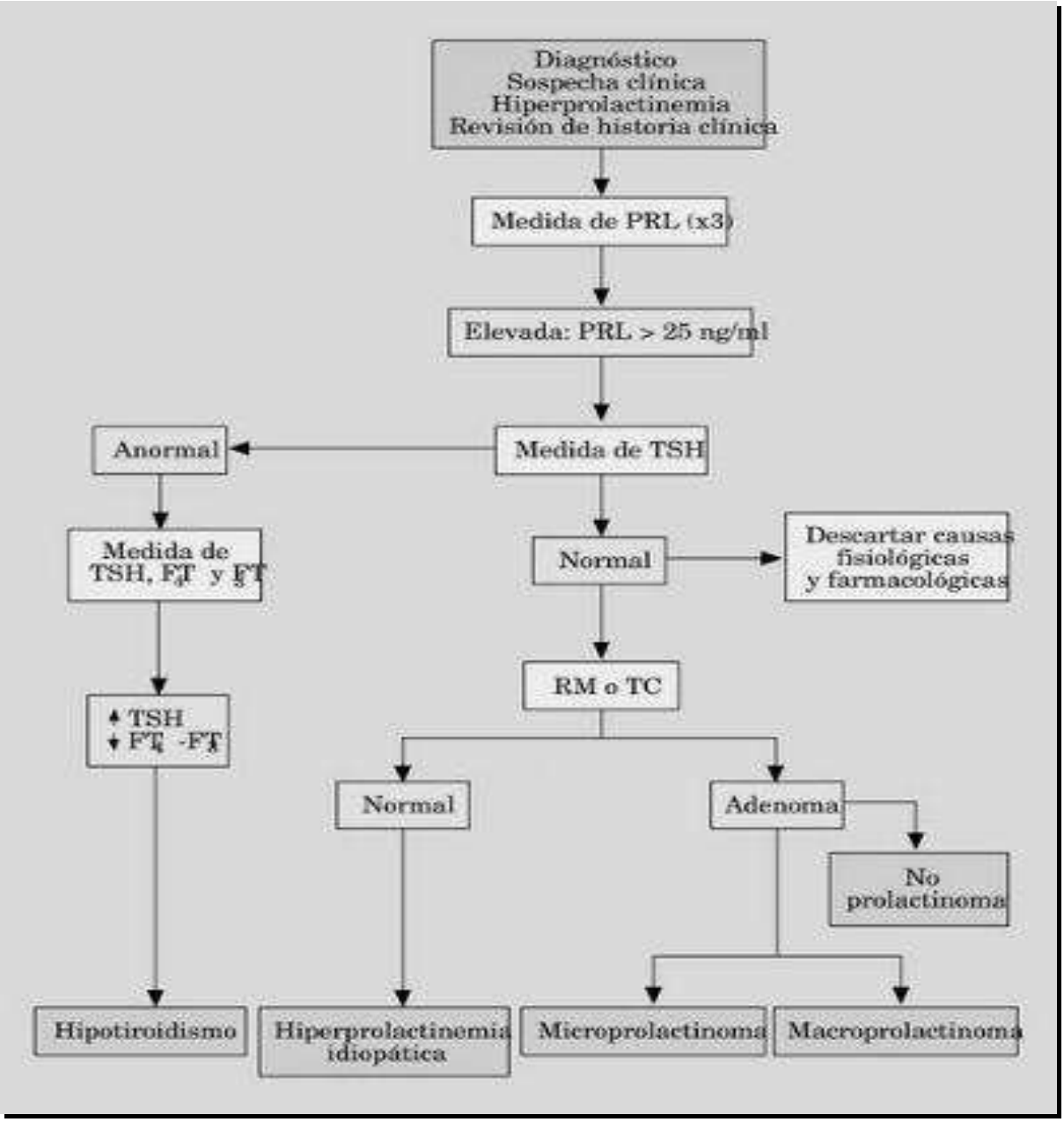

Fig.6 Actuación diagnóstica ante sospecha clínica de hiperprolactinemia. PRL: prolactina; TSH: tirotropina; RM: resonancia magnética, TC: Tomografia computarizada.

f) Macroprolactina.

En ocasiones las moléculas de Prolactina se unen entre sí para formar unas grandes moléculas (**macroprolactina**) que conservan su actividad hormonal, pero al ser tan grandes no pueden alcanzar a sus células diana porque no pueden salir de los capilares (vasos sanguíneos muy pequeños que irrigan a los tejidos). El resultado es que los aparatos de medida de la Prolactina detectan grandes cantidades de esta en la sangre, pero el paciente no tiene síntomas de hiperprolactinemia, ni se observa ningún tumor en la hipófisis. Si en el laboratorio eliminamos esta macroprolactina mediante una reacción química, nos damos cuenta que la prolactina que queda se encuentra en cantidades normales y por tanto el paciente no precisa ningún tratamiento[1, 3, 17, 18, 19,20].

Esta macroprolactinemia (presencia en la sangre de macroprolactina en grandes cantidades), no debe de ser confundida con los macroprolactinomas, que son adenomas de hipófisis grandes que producen mucha prolactina.

g) Tratamiento de la Hiperprolactinemia

La administración de Bromocriptina suele reducir la prolactina sérica y la masa tumoral (Fig. 7), suprimiendo además la galactorrea y reanudando la libido, las menstruaciones y la fertilidad (90%) en un plazo comprendido entre 3 meses y 1 año. Se inicia a dosis bajas con las comidas, comenzando por la noche, con el paciente acostado para evitar sus efectos secundarios (náuseas, vómitos, fatiga, congestión nasal e hipotensión postular) [15, 16,20].

La bromocriptina se recomienda a dosis de 2,5 a 10 mg cada 8 h (hasta 20 mg/8h) el tratamiento quirúrgico es recomendable si la medicación no funciona con los adenomas.

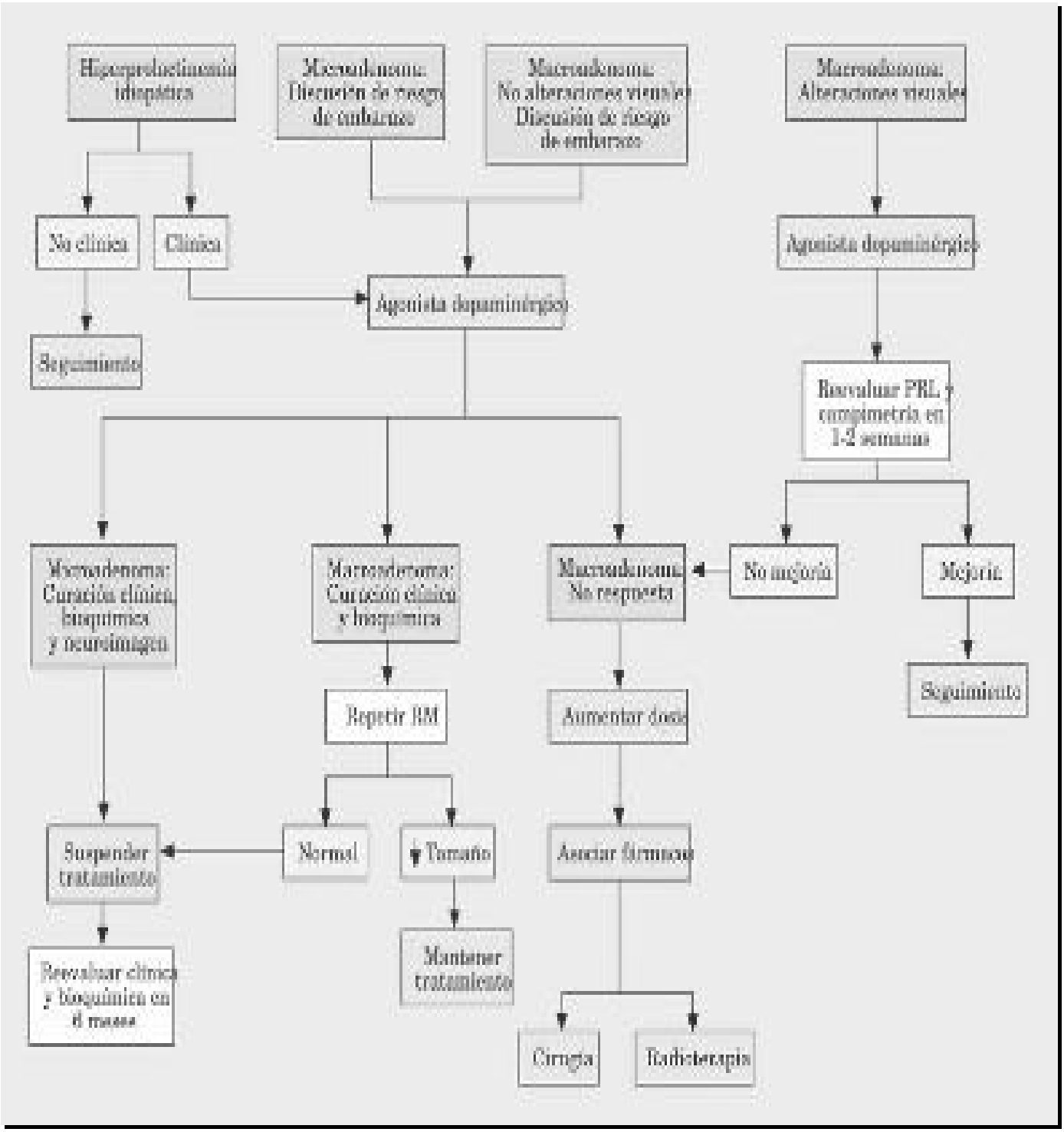

Fig.7. Algoritmo terapéutico de la hiperprolactinemia. PRL: prolactina.

1.4.2Adenoma Hipofisiario. La hipófisis es nuestra glándula maestra que tiene una enorme importancia para nuestro equilibrio hormonal y homeostático en general, pesa alrededor de 10 g y mide poco más de 1 cm. de diámetro. Su porción anterior, la adenohipófisis, conformada por varios tipos celulares con la función específica de producir una hormona en especial, puede ser asiento de tumoraciones habitualmente benignas, llamadas adenomas hipofisiarios que, si bien constituyen solamente 10% de todos los tumores intracraneales, significan un área de confluencia de intereses muy grande para diversos especialistas: endocrinólogos, neurólogos, neurocirujanos, neurorradiólogos, radioterapeutas, neuropatólogos, quienes en ésta tan pequeña porción anatómica vuelcan su fascinación por encontrar las formas mejores de diagnosticar y tratar esos tumores. [1, 2, 4, 5, 10, 15, 18,20]

Los adenomas pituitarios son tumoraciones de naturaleza benigna que pueden causar manifestaciones clínicas variables en dependencia del tipo de producción hormonal que liberen y/o por el efecto local causado por el tamaño de la masa tumoral (Fig. 8); en cuanto a su posible patogenia, se ha debatido por largo tiempo si la responsabilidad del proceso neoplásico es primariamente hipofisiaria o si depende de una disfunción hipotalamica. Recientes avances en los estudios bioquímicos y moleculares de estas neoplasias, establecen que es poco probable que la génesis tumoral dependa de un único proceso causal, sino que por el contrario, dependería de un conjunto de etapas, en las cuales un posible transformador genético inicial sobre las células adenohipofisiarias, sería seguido de una proliferación celular y la progresión del tumor, determinado por algunos factores promotores y supresores. [2, 5, 8, 10, 12,15]

Clínicamente, la presentación de los adenomas puede deberse a hiperproducción hormonal, a compresión de la hipófisis sana y consecuente disminución de su función o a compresión de las estructuras vecinas.

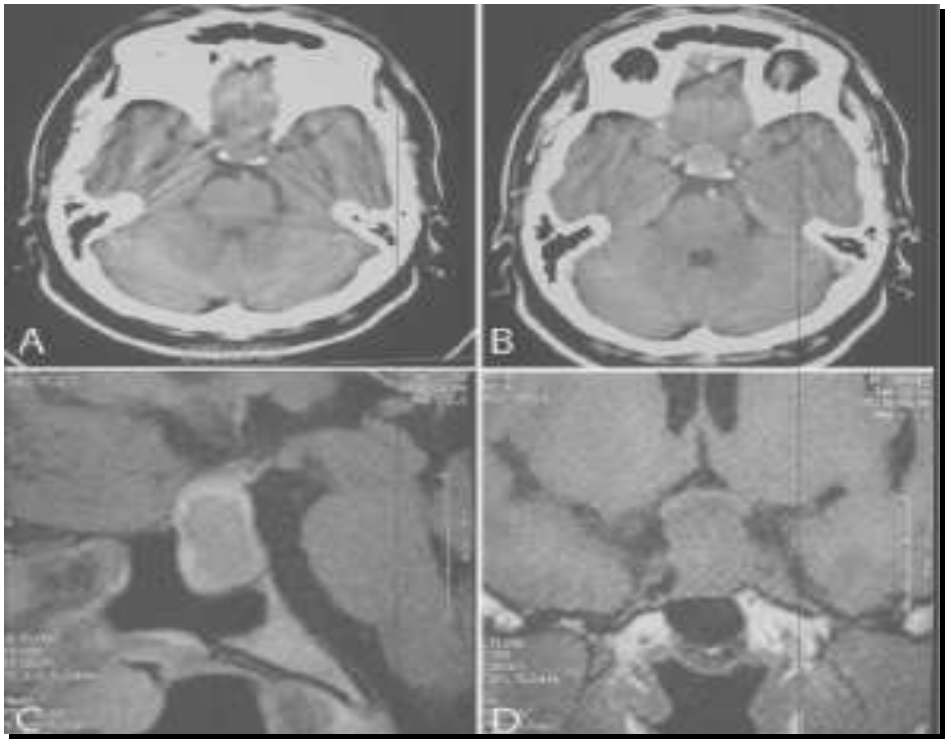

Figura 8. A. Tomografia preoperatoria en fase simple. B. Tomografia preoperatoria en fase contrastada. Nótese la erosión de las apófisis clinoides posteriores y la masa intrasillar que alcanza la base de los lóbulos temporales, y su reforzamiento con el medio de contraste. C. En la RMN preoperatoria se observa que el tumor no invade el seno esfenoidal pero sí el espacio suprasillar, desplazando el quiasma óptico hacia delante y arriba. También afecta el tercio anterior del tercer ventrículo y la porción basal del lóbulo frontal. D. En el corte coronal se nota invasión al seno cavernoso izquierdo, deformidad del piso de la silla turca sin invasión al seno esfenoidal, compresión del piso del tercer ventrículo e involucro de la carótida izquierda.

a) Origen de los Adenomas Hipofisiarios.

Los tumores hipofisarios ciertamente pueden presentarse en el contexto de una desrregulación hormonal; por ejemplo, los tumores tirotropos pueden estar presentes en ratas hipotiroideas y la administración de estrógenos puede causar tumores lactotropos, tanto en roedores, como en el ser humano. Varios estudios han mostrado

que los péptidos hipotalámicos pueden afectar la proliferación de las células hipofisarias, siendo así podemos mencionar diferentes tipos de origen así tenemos:

1. Origen Clonal.

En los últimos años han aparecido elementos que señalan un origen primariamente hipofisario para la generalidad de los tumores hipofisarios. La ausencia de cambios hiperplásicos en el tejido adyacente a la mayoría de éstos, se ha argumentado en contra de la desrregulación neurohormonal estimulando el crecimiento celular desproporcionado, en favor de la hipótesis que plantea un defecto hipofisario intrínseco 10, 11, 12, 17,20.

La secreción mono o plurihormonal de los adenomas hipofisarios, sugiere que la célula que les da origen proviene de una célula pluripotencial indiferenciada, pero además una única célula hipofisiaria puede manifestar genes múltiples, lo cual se ha sugerido por la presencia de un factor de transcripción específico hipofisario, el Pit-1, una proteína con ligadura o unión dominante sobre la secuencia promotora estructuralmente relacionada con los genes de la hormona de crecimiento (GH), prolactina (PRL) y tirotropina (TSH).

Esta proteína activadora se manifiesta también en tejido adenomatoso y puede tener un importante papel, no solo en la determinación del fenotipo y actividad hormonal de la neoplasia, sino también en la regulación del crecimiento del tumor.

Importantes estudios acerca de la clonalidad de estos tumores revelan, en forma concluyente, que la mayoría de los adenomas hipofisarios provienen de una célula única. Los adenomas corticotropos pueden en raras ocasiones, representar la excepción a este origen monoclonal, pues se han aislado tumores de este tipo con un origen policlonal, lo cual apoyaría la denominada etiología hipotalamica. La naturaleza monoclonal de los tumores hipofisarios implica que una célula hipofisiaria alterada genómicamente sufre expansión clonal, en cambio si la causa de la transformación inicial fuera hormonal o hipotalamica la proliferación celular debería ser de origen policlonal 10, 15, 18,20.

Estos hallazgos de la monoclonalidad, en la mayor parte de los tumores hipofisarios, son importantes, pues la expansión clonal de un adenoma con punto de partida en una única célula es la expresión de que un defecto genético intrínseco está envuelto

en la patogenia de estos adenomas y que por una mutación somática se puede explicar la hipersecreción hormonal y el crecimiento neoplásico.

2. Mutación Somática

Una mutación al nivel de una célula única adenohipofisiaria pudiera ser la etapa inicial en la génesis tumoral de esta glándula, un crecimiento celular neoplásico se puede producir por cambios en 2 tipos de genes: los oncogenes y los genes supresores tumorales. 10, 12,15

Una mutación que cause inactivación de un gen supresor tumoral condiciona una disminución o pérdida del efecto de freno sobre el crecimiento y proliferación celular y de reparación del ADN, lo cual puede estimular un desarrollo neoplásico, mientras que la presencia de un oncogen, con una región codificante alterada llega a producir una proteína anormal que puede establecer desrregulación y transformación neoplásica.

Se ha descrito en adenomas productores de GM una mutación en el gen estimulador de la proteína G (Gs), el cual codifica la subunidad proteica asociada con el receptor de la GHRH. La cadena alfa de la Gs mutada sufre una sustitución en la arginina 201 que se cambia por cisteína o histidina y la glutamina 227 por arginina o leucina, respectivamente inactivando la GTPasa, lo cual resulta en un aumento de la actividad de la adenilciclasa, formación del AMPc, producción de GH y aumento del crecimiento celular. [15,16,18,19,20]

La deleción cromosómica resultante en la pérdida de un alelo del locus 11q13 está ahora identificada en el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1) y en algunos adenomas somatotropos y lactotropos. Anomalías en la regulación de la producción del ARNm han sido observadas en algunos tumores secretores de GH, lo cual invita a especular acerca de los defectos en el control regulatorio del gen.

3. Aberraciones Cromosómicas

Un grupo determinado de aberraciones cromosómicas han sido demostradas en adenomas hipofisiarios, así la aneuploidia se encuentra en cerca del 50 % de estos tumores y se ha planteado que estas aberraciones citogenéticas son mucho más frecuentes en los adenomas hipofisarios hiperfuncionantes que en los no funcionantes, dentro de ellas se señalan alteraciones al nivel de los cromosomas 17 y 19, trisomía del cromosoma 7 y otras anomalías halladas en los cromosomas 1 y 4. No obstante,

tenemos que reconocer que aún son insuficientes y limitados los estudios citogenéticos en pacientes con tumores hipofisarios por lo cual debemos seguir avanzando más antes de poder sacar conclusiones definitivas de estos cambios citogenéticas. 17, 18, 19,20

4. Factores de Crecimiento

En la hipófisis humana normal se han encontrado niveles significativos de factores de crecimiento como el denominado factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 o somatomedina C (IGF-I), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), los factores transformadores del crecimiento alfa y beta (TGF - a y TGF - b), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), entre otros, también se ha demostrado que algunos adenomas hipofisarios son capaces de producir diferentes factores de crecimiento.

Los péptidos hormonales hipotalámicos, las citoquinas y los factores de crecimiento presentan capacidad de estimulación autocrina y paracrina que pudieran contribuir al proceso de transformación celular y crecimiento neoplásico. Muchas funciones celulares críticas como la mitogénesis, angiogénesis, transcripción génica y otras, son reguladas por tales factores mediante un sistema de transducción de señales. Algunas evidencias sugieren que el IGF-I en la hipófisis es predominantemente inhibitorio, en contraste con la función anabólica y promotora del crecimiento en otros órganos y sistemas. 9, 10, 17, 19,20

El EGF y el TGF-a, al menos experimentalmente, parecen comportarse como reguladores o moduladores negativos en el crecimiento celular hipofisario, así una inactivación funcional de éstos puede resultar permisiva en el mantenimiento o progresión de adenomas hipofisarios, el TGF-a se une al receptor del EGF para estimular la proliferación celular y se ha encontrado en tejidos tumorales y no tumorales en hipotálamo, hipófisis, tiroides, paratiroides, corteza y médula adrenal e islotes pancreáticos por otra parte, en adenomas hipofisarios humanos el FGF parece mostrar estimulación sobre la liberación de PRL, aunque con un pequeño efecto sobre la proliferación celular. 10, 15,19

No obstante con todo lo anteriormente enunciado, no está claramente definida la función de los llamados factores de crecimiento, en el sentido de iniciar o detonar la formación neoplásica, más bien se cree que la inhibición o la ausencia de receptores a ellos en la membrana celular transformada, participaría en el proceso de crecimiento tumoral ya presente por algunas de las mutaciones génicas previamente señaladas.

Sin embargo, resulta imprescindible realizar un mayor número de estudios para poder precisar el verdadero significado de estas sustancias en el desarrollo y control del crecimiento de los diferentes tipos de adenomas hipofisarios. [10, 15, 17, 18,19]

La patogenia de los tumores hipofisarios está en la actualidad en plena discusión y si bien en algún momento fue considerado que factores u hormonas hipotalámicas podían originar y desarrollar un tumor hipofisario, evidencias más recientes en relación con la demostración del origen monoclonal de varios adenomas pituitarios a partir de la presencia de un oncogen, parecería representar el punto detonante en la mayoría de estas neoplasias.

b) Origen de los Adenomas desde el punto de vista Clínico.

Clínicamente, la presentación de los adenomas puede deberse a hiperproducción hormonal, a compresión de la hipófisis sana y consecuente disminución de su función o a compresión de las estructuras vecinas.

1. Hiperproducción hormonal

Aunque teóricamente con cualquiera de las hormonas hipofisarias que se produzca en demasía podría existir sintomatología, solamente tenemos tres síndromes identificados: síndrome de acromegalia- gigantismo, síndrome de Cushing y síndrome de amenorrea-galactorrea [1, 5, 10,11].

El síndrome de acromegalia-gigantismo depende del aumento de producción de hormona de crecimiento, que si se presenta antes del cierre de los cartílagos de crecimiento produce gigantismo y si ocurre después de dicho cierre produce acromegalia, que como la etimología lo dice, significa crecimiento distal que es la característica más visible del problema, aunque no la única ni la más seria. La deformidad facial con labios gruesos, nariz ancha, prominencia de los arcos supraciliares, crecimiento notable de manos y pies, permiten hacer diagnóstico por mera inspección, pero desafortunadamente se acompañan de muchas otras alteraciones que incluso ponen en riesgo la vida independientemente del tamaño del tumor mismo: diabetes, crecimiento visceral, neuropatía por compresión, hipertensión arterial sistémica, crecimiento del ventrículo izquierdo, arritmia cardiaca, cardiomiopatía dilatada con insuficiencia cardiaca, entre otras [2,4,5,7,9,12,].

El síndrome de Cushing, por hiperproducción de cortisol, puede originarse en las glándulas suprarrenales o por hiperproducción de hormona corticotrópica (ACTH) a partir de un adenoma hipofisario hiperfuncionante. En este último caso, se denomina enfermedad de Cushing, cualquiera de los dos se manifiesta con los cambios bien conocidos de obesidad centrípeta, facies de luna llena, giba en la unión cervicotorácica, estrías, hirsutismo en las mujeres, que como en el síndrome de acromegalia-gigantismo, permiten diagnóstico por pura inspección general; sin embargo, cursan igualmente con otras alteraciones como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, osteoporosis, cataratas y miopatía. En estos casos es muy importante diferenciar la fuente de la hiperproducción hormonal, pues de ello deriva la intervención terapéutica apropiada. 2, 5, 9, 10,11

El síndrome de amenorrea-galactorrea caracterizado por pérdida de la menstruación, salida de secreción láctea por los pezones en las mujeres y en los hombres salida de secreción láctea, pérdida de la libido, impotencia, es la presentación característica del tumor hipofisario productor de prolactina; sin embargo, ni la galactorrea sola ni el incremento discreto (< 200 microgramos) del nivel de prolactina hacen diagnóstico de prolactinoma, ya que existen muchas otras situaciones que pueden provocar este incremento: embarazo, lactancia, estrés, estimulación del pezón, uso de medicamentos, mastopatía fibroquística, trauma torácico, herpes torácico, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, ovarios poliquisticos, hipotiroidismo primario por hiperplasia hipofisiaria, sección del tallo hipofisario, silla turca vacía y la causa desconocida o idiopática [2,4,8,11,13].

Compresión a Estructuras Vecinas.

Compresión del quiasma y nervio óptico (hemianopsdia bitemporal, ceguera unilateral), extensión al seno cavernoso (afección de pares craneales III, IV o VI, primera porción del V), III ventrículo (hidrocefalia), lóbulo temporal (crisis parciales simples o complejas), fosa posterior (ataxia, síndromes del tallo cerebral), cefalea (moderada, esporádica, central en vértex o unilateral si el tumor crece más hacia un lado).

La gran amplitud en la sintomatología dificulta el diagnóstico en muchos casos, por lo que el estudio del problema debe ser muy cuidadoso, tanto clínico, como

endocrinológico y por imagen. El advenimiento de la resonancia magnética ha permitido demostrar mucho mejor estas lesiones y su diagnóstico diferencial. [1, 6, 11,13]

Tratándose de adenomas, aun los muy pequeños o microadenomas menores de 10 mm pueden verse con precisión y si son mayores de tamaño (macroadenomas y adenomas invasores) mucho más fácilmente se demuestran.

c) Microadenoma y Macroadenoma.-

Ya que hablamos de comportamiento, diremos que no todos los adenomas hacen lo mismo. Unos se quedan siempre pequeños, constituidos por unas cuantas células que no manifiestan intenciones agresivas a lo largo de los años. Otros, por el contrario, crecen constantemente e invaden todo lo que les rodea. Sin embargo, aún en estos casos, cuando el tumor rompe los límites naturales de la Silla Turca, crece envolviendo las estructuras con las que se encuentra (como los nervios que pasan por los senos cavernosos, la arteria carótida o los nervios ópticos) en vez de destruirlas (Fig. 9). En general los adenomas de hipófisis tienden a desplazar, más que a invadir, los tejidos sanos que los envuelven. A los adenomas que tienen menos de 10 milímetros de diámetro los llamamos Microadenomas y a los mayores Macroadenomas [2, 5, 6,10].

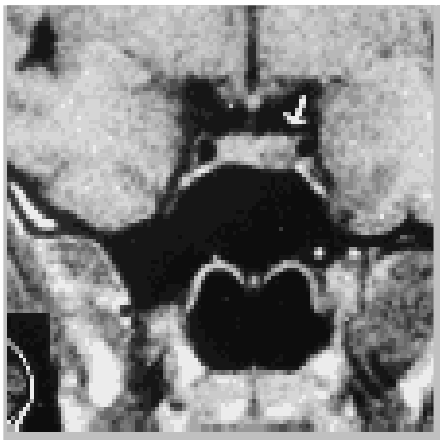

FiG. 9 A1: RNM de un Microadenoma. Corte transversal. La flecha señala al tumor situado en el lóbulo izquierdo de la Hipófisis.

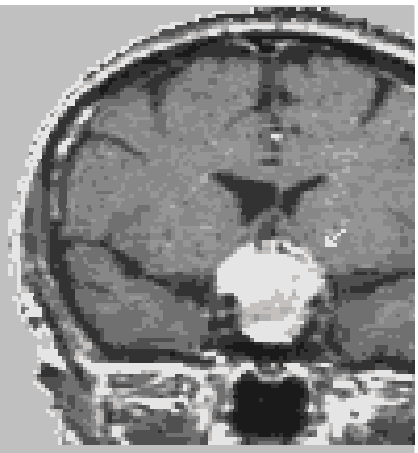

Fig. 9 A2: RNM de un Macroadenoma. Corte transversal igual que la figura anterior.

El tratamiento que deben llevar el Macroadenoma y el Microadenoma es similar ya que para ambos se empieza por la terapia farmacológica, si esta no funcionara se recurre a la intervención quirúrgica, si embargo en los macroadenomas en ocasiones es necesario recurrir exclusivamente a la intervención quirúrgica ya que el adenoma es tan grande que puede llegar a interferir con la visión y la compresión de estructuras vecinas (Fig. 10).

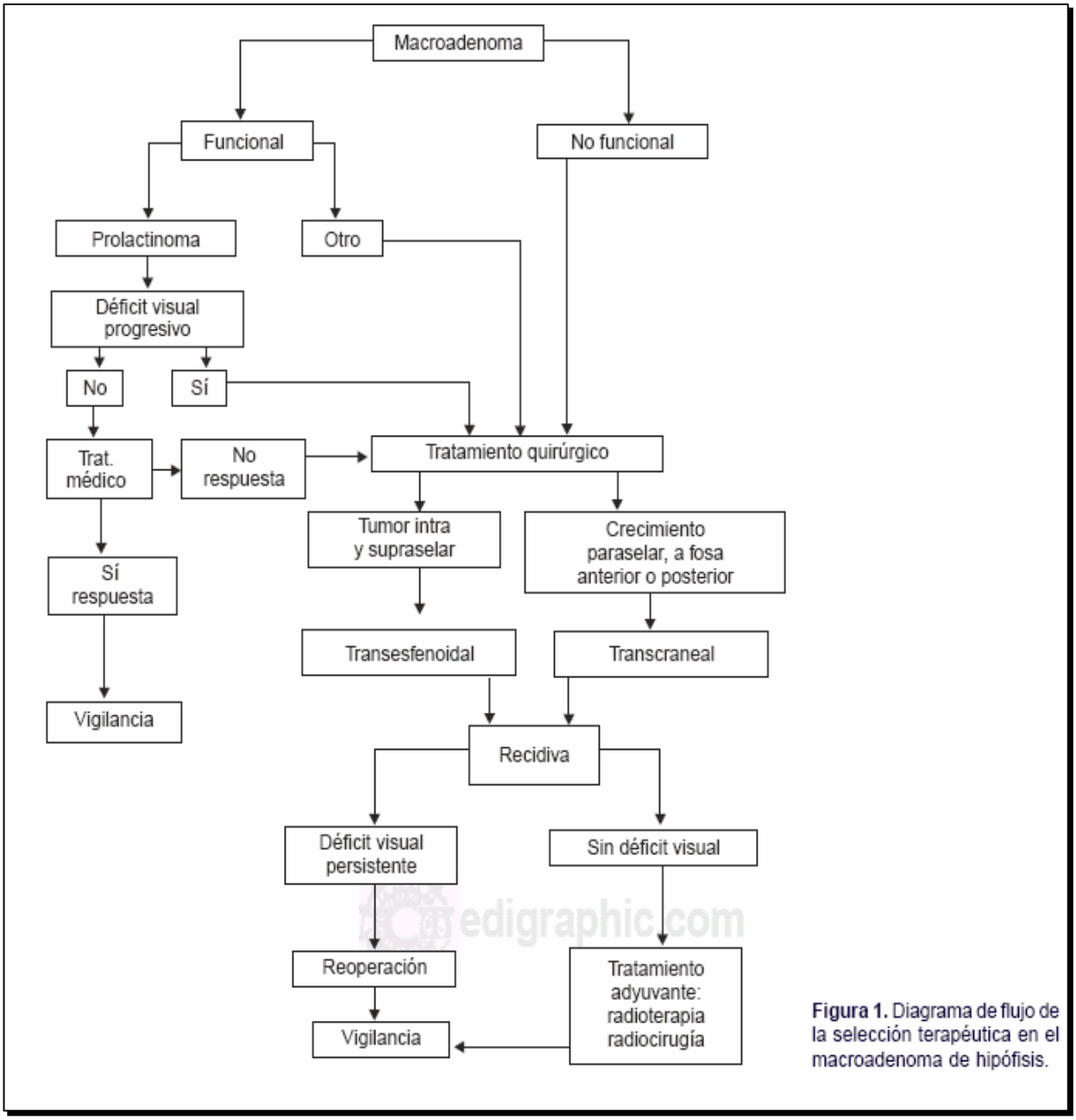

Fig. 10 Terapia para el Macroadenoma

d) Daños que producen los adenomas de hipófisis.

1.- Daños Endocrinológicos.

Comprende a los Adenomas funcionantes, los síntomas dependen de si las células tumorales fabrican y vuelcan hacia la sangre grandes cantidades de una de las

hormonas hipofisarias (generalmente la Prolactina o la Hormona de Crecimiento o la ACTH). En estos casos pueden ser muy llamativos los síntomas y signos derivados los efectos excesivos de estas hormonas sobre el cuerpo.

Se presentan cuadros clínicos de amenorrea-galactorrea (Hiperprolactinemia), Acromegalia o Gigantismo (Hormona de crecimiento), Enfermedad de Cushing (Corticotropina) o Hipertiroidismo (Hormona estimulante del tiroides). A todos ellos los llamamos de manera genérica Adenomas Hipofisarios Funcionantes. En caso de que el tumor no fabrique ninguna hormona con efecto clínico evidente, lo clasificamos como Adenoma no funcionante. [8, 10,12]

En los últimos años se ha descubierto que los adenomas pueden producir subunidades alfa o beta de glicoproteína, que en algunos casos se detectan en sangre aunque no tienen repercusión clínica conocida. En concreto la subunidad alfa se encuentra en las células en el 63% de los adenomas no funcionantes, en el 57% de los adenomas productores de Hormona de Crecimiento, en el 35% de los que fabrican ACTH o Corticotropina y en el 9% de los que secretan Prolactina. [8, 14, 13,19]

En segundo lugar, si el tumor comienza a crecer y comprime al resto de las células sanas de la hipófisis, las hormonas que fabrican estas se resienten, apareciendo, junto al cuadro de hiperfunción de una de ellas, síntomas derivados de un mal funcionamiento de las otras. Si el adenoma no fabrica ninguna sustancia con efecto clínico apreciable, entonces el cuadro clínico puede estar dominado exclusivamente por alguno o varios de estos cuadros de déficit hormonal: Hipogonadismo (gonadotropinas) déficit de Hormona de crecimiento, Hipotiroidismo (Tirotropina) e Insuficiencia Suprarrenal o Síndrome de Adisson (Corticotropina) que suelen ir apareciendo en este orden de manera progresiva. 8, 9,10

Con frecuencia los microadenomas, por su pequeño tamaño, no suelen causar daños a las otras hormonas de la hipófisis, con excepción de la interferencia que provocan los Prolactinomas con las gonadotropinas y la ovulación. Pero los tumores grandes pueden producir daños de diferente gravedad de unos pacientes a otros, a veces déficits parciales en el funcionamiento de una hormona.

Daños neurológicos.-

Comprende en especial a los Adenomas no funcionantes, el tamaño del tumor y la dirección hacia la que crece condiciona muchos síntomas, esta vez de naturaleza neurológica, dependiendo de las estructuras que se vaya encontrando. Al aumentar la presión dentro de la silla turca, se puede producir dolor de cabeza (lo llamamos cefalea). [1, 2,3]

Si la progresión del tumor es hacia arriba, puede comprimir a las vías ópticas (Nervios Ópticos o Quiasma Óptico que se encuentran justo por encima de la Silla Turca), lo que se manifiesta por alteraciones en la visión. A este nivel el tumor puede presionar al Tallo Hipofisario y, mas hacia arriba, afectar el Hipotálamo con lo que pueden resentirse las neuronas (células del sistema nervioso) que controlan la función hormonal de la Hipófisis y sus vías de comunicación con esta.

Si el Adenoma sigue creciendo, puede obstruir la circulación del líquido cefalorraquídeo a su paso por el Tercer Ventrículo, produciendo síntomas de una Hidrocefalia (acumulo de líquido en las cavidades que existen dentro del cerebro), lo que afortunadamente no es frecuente los síntomas son dolor de cabeza, inestabilidad en la marcha, enlentecimiento de las funciones mentales, somnolencia y finalmente coma. 7, 10, 11,17

e) Diagnóstico del Adenoma Hipofisiario

Ante la sospecha de un adenoma de hipófisis, se hace una serie de análisis y estudios de imagen especiales.

Análisis de hormonas.

Van encaminadas a diagnosticar el tipo de adenoma de que se trata (funcionante o no funcionante) y valorar el daño que puede estar produciendo a las hormonas hipofisarias. No basta hacer unas determinaciones en la sangre de manera aislada o puntual, sino que hay que someter a la hipófisis a un esfuerzo para ver si responde adecuadamente o tiene una insuficiencia larvada de alguna hormona. A veces también es valorable si una hormona responde ante un estímulo que en condiciones normales no debería responder. Es lo que llamamos "pruebas funcionales de hipófisis. "[5, 9, 11, 16,18]

Existen varias de ellas que se pueden emplear, pero la mas utilizada y fiable es la del "triple estímulo", llamada así porque se somete a la glándula a tres estímulos potentes administrando al paciente TRH, que estimula la descarga por parte de la hipófisis de TSH (Tirotropina) y PRL (Prolactina). GNRH que estimula la descarga de Gonadotropinas y por último, Insulina, que hace bajar el azúcar (glucosa) de la sangre del paciente hasta el punto en que debe de disparar la descarga hipofisaria de la ACTH (Corticotropina) y de la HG (Hormona de Crecimiento). 15, 16,17

Radiografía simple del cráneo.

Los adenomas muy pequeños no producen alteraciones de la Silla Turca, pero conforme van siendo más grandes van rechazando hacia abajo la parte del suelo de la silla turca sobre la que están asentados. Este desnivel entre una zona y otra del suelo provoca, en la radiografía lateral, una imagen de "doble suelo", a veces esas imágenes pueden aparecer en personas normales (Fig.11, 12, 13, 14).

Ante tumores más grandes, la silla turca se agranda para dar cabida al tumor, adelgazándose el hueso. Cuando ya no puede agrandarse más o cuando el tumor se muestra agresivo, la silla turca se erosiona y, en los casos mas graves, puede hasta desaparecer por completo[6.9.17.20].

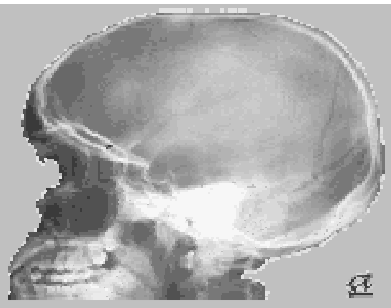

Fig. 11 Radiografía lateral del cráneo. Silla turca normal.

Fig. 12 Silla con doble suelo (flecha).

Fig. 13: Silla agrandada con rectificación de su dorso (flecha).

Fig. 14 Silla Turca destruida.

TAC craneal.

Es útil para mostrar las deformaciones y erosiones que el adenoma ha infligido al hueso de la Silla Turca (Fig.15). También resulta de utilidad para analizar las variaciones anatómicas del seno esfenoidal con vista a una hipotética intervención quirúrgica.

En el caso de Apoplejía hipofisiaria, muestra muy bien si existe hemorragia dentro del tumor o por el contrario, ha sido un infarto lo que la ha provocado.

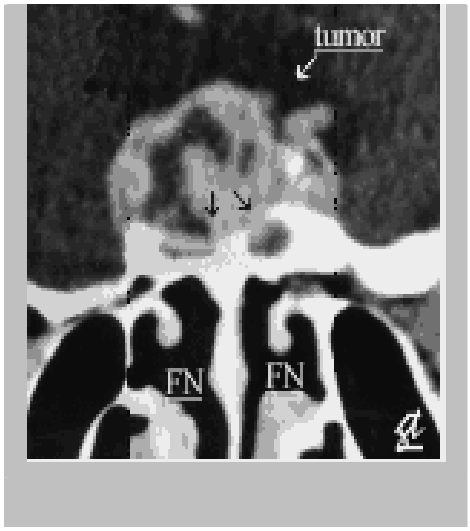

Fig. 15: ***TAC. Corte transversal o coronal de la cabeza al nivel de la silla. Las flechas señalan la destrucción del suelo de la silla. El Seno Esfenoidal está empequeñecido por la invasión del tumor. FN: Fosas nasales.***

Resonancia Magnética (RM) cerebral.

Es de extraordinaria utilidad para valorar la situación, tamaño, extensión y forma del adenoma, pudiendo detectar microadenomas de unos milímetros de diámetro. También proporciona importante información al cirujano sobre la situación de la glándula normal, rechazada por el tumor, la situación del Tallo Hipofisario, de las Vías Ópticas y de las Arterias Carótidas (Fig. 16).

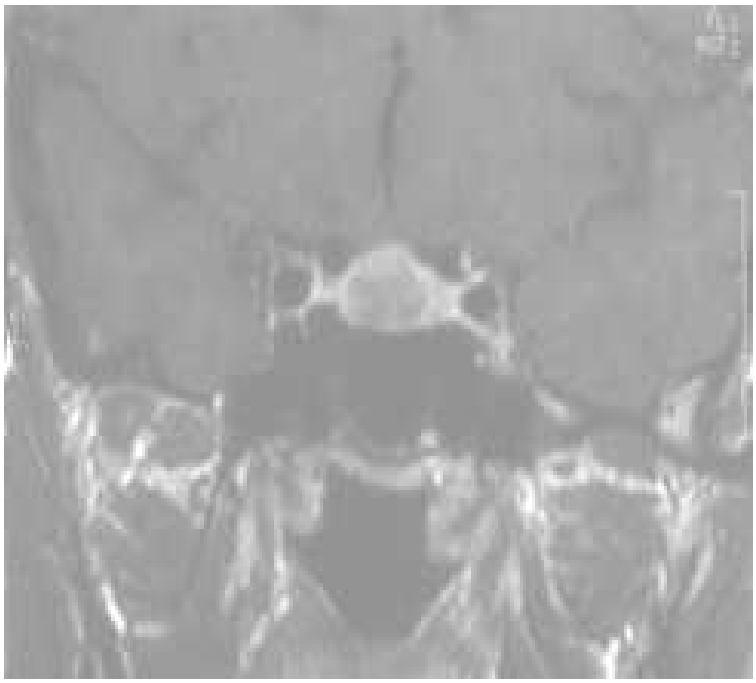

Fig. 16 Imagen de RMN donde se observa un Adenoma Hipofisiario hacia la derecha

f) Tratamiento de los Adenomas de Hipófisis.

Se dispone de distintas terapias para tratar estos tumores. A veces solo será necesario utilizar fármacos, pues estos Adenomas al ser benignos pueden ser tratados incluso hasta desaparecer solo con fármacos, en casos en que el Adenoma se ha muy grande (Macroadenoma) o no responda al tratamiento se recurrirá a la cirugía.

1. Tratamiento Farmacológico. Entre los más usado por su eficacia tenemos a la:

La Bromocriptina estimula los receptores D2 de dopamina en células sanas y adenomatosas. Fue el primer fármaco utilizado y del que se dispone de más amplia experiencia. Su vida media por vía oral es de 6-8 horas. Las dosis varían entre 2-5 y 10 mg repartidos en tres o cuatro tomas. La eficacia clínica en microprolactinomas es del 80% y en macroprolactinomas entre el 60%-70%. La normalización bioquímica oscila entre el 55%-85%. Reducción de más del 25% de tamaño tumoral en macroadenomas se observa en el 60% de los casos. Entre un 10%-15% de los prolactinomas son resistentes a la bromocriptina. Es frecuente la recurrencia al suspender el tratamiento, por lo que es necesario mantenerlo durante mucho tiempo [9, 11, 12, 15,16].

La Quinagolide es un agonista dopaminérgico, con una eficacia similar a la bromocriptina, si bien es mejor tolerado. El 50% de los pacientes no respondedores a

bromocriptina responden a quinagolide. Se administra una vez al día en dosis entre 75 y 400 mcg.

El Pergolide, de eficacia y tolerancia similar a la bromocriptina. Se utiliza en dosis de 50 a 150 mcg al día en administración única. No se ha demostrado su eficacia en pacientes no respondedores a bromocriptina.

La Carbegolina es diferente a los demás agonistas dopaminérgicos por su larga vida media administrado por vía oral (siete días) y por su alta afinidad por los receptores D2. Su eficacia clínica y bioquímica es algo superior a la bromocriptina (70%-90%). La reducción de tamaño tumoral superior al 25% se observa hasta en un 85% de los casos. [5, 6, 7, 11, 16,18]

Se ha demostrado eficaz en algunos casos de pacientes resistentes a bromocriptina, los efectos secundarios son menos frecuentes (27%-43%) y no obligan a suspender el tratamiento en la mayoría de los casos (1%-3%). Las dosis recomendadas oscilan entre 0,5-4 mg/semana.

2. Tratamiento Quirúrgico.-

En algunos de estos adenomas como los "no funcionantes", los productores de ACTH y los de Hormona de Crecimiento, el tratamiento inicial más aceptado es la extirpación quirúrgica. En otras ocasiones, como en el caso de los productores de Prolactina, se realiza la operación cuando no responden al tratamiento endocrinológico, o cuando están poniendo en grave riesgo la visión del paciente y se piensa que no hay margen para que el tratamiento con medicinas empiece a ser efectivo. [10, 11, 15,18]

En algunas ocasiones, afortunadamente poco frecuentes, los adenomas tienen una estructura tan fibrosa que resulta imposible su extirpación.

Fundamentalmente los adenomas de hipófisis se operan por dos sitios:

a. A través de la nariz (Abordaje transesfenoidal) Ya sea llegando a ella desde dentro de la boca, por debajo del labio superior, ya sea utilizando directamente uno o los dos orificios nasales. Sea cual sea el abordaje que se utilice, el objetivo es penetrar en el Seno Esfenoidal y, a través de él, hacer una ventana ósea en el suelo de la Silla Turca y quitar el tumor. 16,18

Se opera con la ayuda de un microscopio quirúrgico que aumenta mucho la visión de las estructuras sobre las que se está trabajando. Se emplea un instrumental fino y adaptado a la profundidad y angostura del campo quirúrgico. Durante la intervención

se utilizan "RX" como ayuda para controlar la posición en la que se encuentra dentro de la cabeza el extremo de los instrumentos. [15, 17,18]

Algunos neurocirujanos emplean técnicas de neuroendoscopia, que consiste en introducir unos tubos a través de las fosas nasales que llevan luz, una lente que recoge imágenes a modo de una cámara de vídeo y un instrumento quirúrgico. Esta técnica también se emplea como ayuda en la microcirugía transesfenoidal, con el fin de mejorar la localización de las partes del tumor que no están directamente a la vista del cirujano. El abordaje transesfenoidal es el que se utiliza en la mayoría de los adenomas de hipófisis. [16,17]

b. A través de la bóveda del cráneo (Craneotomía) consiste en hacer un orificio en el hueso de la cabeza y aprovechar el espacio que queda entre el cerebro y el suelo de la base del cráneo para llegar hasta la región de la Silla Turca. Este abordaje proporciona una buena visualización de las vías ópticas y de las porciones del tumor que se encuentren por encima de la Silla Turca, por lo que se emplea en los adenomas gigantes y en los que por su forma o extensión se piense que no pueden ser completamente extirpados a través de la nariz o que la descompresión de las vías ópticas no ofrezca garantía por esta vía. [17, 18,19]

También en este abordaje se emplea el microscopio quirúrgico algunos neurocirujanos emplean técnicas de Neuronavegación como ayuda (instrumentos quirúrgicos conectados a un ordenador que nos indica los límites del tumor en relación con las estructuras anatómicas que lo rodean)

Este tipo de operación es más agresiva que el abordaje transesfenoidal, por lo que la edad y condiciones generales del paciente pueden limitar su empleo.[16, 17]

1.4.2 Fluoroinmunoensayo (FIA).

La fluorescencia es una propiedad que presentan ciertas moléculas que, al ser irradiadas con energía electromagnética de longitud de onda adecuada, emiten radiación de longitud de onda característica permitiendo su cuantificación.

Las moléculas de un colorante fluorescente absorten luz en una longitud de onda y convierten la luz absorbida de alta energía (longitud de onda más corta) en luz de menor energía (longitud de onda más larga). Cada fluorocromo tiene un espectro de emisión y excitación características. [21,22]

Los fluorocromo son sustancias químicas que tienen la propiedad de absorber fotones de alta energía procedentes de la radiación ultravioleta o del espectro visible. Ello provoca una redistribución de los electrones de las moléculas fluorescentes, puesta de manifiesto por la emisión de una radiación luminosa de longitud de onda distinta aunque dentro del espectro visible.

El fluorocromo mas empleado para esta técnica es el Europio, estos pueden unirse de forma covalente a los anticuerpos (Ac) sin alterar la capacidad de estos últimos para unirse a sus correspondientes antígenos (Ag.), por ello los fluorocromos ligados a anticuerpos específicos constituyen un medio útil de visualizar los lugares donde se produce la reacción Antigeno-Anticuerpo (Fig. 17).

El Fluoroinmunoensayo (FIA) se emplea para la determinación de proteínas, drogas y hormonas es un ensayo en fase sólida, fluoroinmunométrico de dos sitios, basado en la técnica directa del sándwich, en la que dos anticuerpos monoclonales (derivados del ratón) se dirigen contra dos determinantes antigénicos distintos de la molécula de prolactina. Los estándares, los controles y las muestras que contengan hPRL se hacen reaccionar simultáneamente con los anticuerpos monoclonales inmovilizados, dirigidos contra un sitio antigénico específico de las moléculas de hPRL, y los anticuerpos monoclonales marcados con europio se dirigen contra un sitio antigénico distinto. 21,22

La solución intensificadora disocia los iones de europio del anticuerpo marcado en una solución donde estos forman con los componentes de dicha solución quelatos altamente fluorescentes. La fluorescencia producida en cada muestra es proporcional a la concentración en la muestra de hPRL.

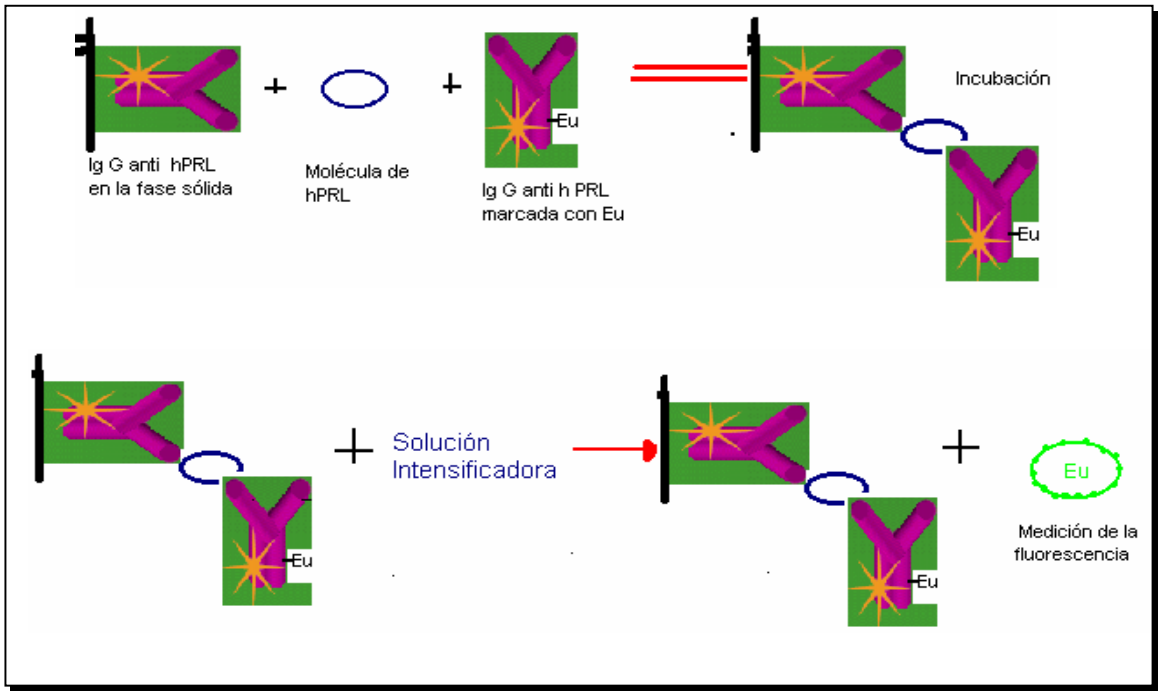

Fig. 17 Principio del Ensayo emplando el Kit DELFIA Prolactin

2 OBJETIVOS.

2.1 Objetivo General.

- Establecer la relación de los niveles de prolactina con la presencia de Adenoma Hipofisiario (diagnóstico presuntivo) en muestras procesadas en el laboratorio central del Hospital Obrero en los meses de noviembre a diciembre del 2007 y de enero a febrero del 2008, a través del método de fluorimetria (*DELFIA-PROLACTIN*).

2.2 Objetivos Específicos.

- Determinar el porcentaje de muestras solicitadas de prolactinemias en relación a las solicitudes de Hormonas en general.
- Determinar el porcentaje de Hiperprolactinemias en relación a grupos etarios.
- Relacionar la frecuencia y porcentaje de hiperprolactinemias de acuerdo a género.
- Identificar los diagnósticos presuntivos de Adenoma Hipofisiario con las determinaciones de prolactina solicitadas.
- Correlacionar el estudio estadístico de las determinaciones de prolactina con Adenomas Hipofisiarios (diagnósticos presuntivos).

3. CONTROL SEMANTICO.

a. **Mitogenésis.** Producción o generación por mitosis.

b. **Mastopatia Fibroquistica.** Afección crónica caracterizada por nódulos dolorosos múltiples en ambas mamas debido a la dilatación quistica de los conductos galactóforos.

c. **Ataxia.** Falta o irregularidad de la coordinación, especialmente de los movimientos musculares, sin debilidad o espasmos de estos.

d. **Resonancia Magnética Nuclear (RMN).** Exploración que se basa en la capacidad de algunos núcleos atómicos de absorber energía de radiofrecuencia cuando son sometidos a un campo magnético y que permite la obtención de imágenes tomográficas y un análisis espectrométrico.

e. **Tomografía axial computarizada (TAC).** Técnica radiológica basad en la reconstrucción matemática de los tejidos orgánicos a través de análisis cuantitativos de las densidades elementales de dichos órganos por medio de un computador.

f. **Microadenoma.** Tumor epitelial benigno de estructura semejante a una glándula de significación pequeña.

g. **Macroadenoma.** Tumor epitelial benigno de estructura semejante a una glándula de tamaño considerable que puede llegar a invadir cavidades intracraneales.

4. METODO

4.1 Contexto y clasificación de la investigación

El presente trabajo de investigación es de tipo descriptivo, transversal y prospectivo.

4.2 Universo

Se tomo como universo a todos los pacientes con diagnóstico probable de Adenoma Hipofisiario en cuatro meses, que se encuentran en un rango de edad de 11-70 años, de un total de 252 solicitudes de determinaciones de prolactinemias.

4.3 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 horas. Las muestras se tomaron mediante punción venosa, se dejan coagular y se separa el suero o el plasma por centrifugación.[21]

4.4 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Se procesaron todas las muestras con solicitud de determinación de Prolactina.
- Se procesaron todas las muestras de pacientes con diagnóstico presuntivo de Adenoma Hipofisiario.

Criterios de exclusión

- No se procesaron en el estudio muestras que tengan solicitud de determinación de Hormonas que no sea la Prolactina y que no presente como diagnóstico presuntivo el Adenoma Hipofisiário.

4.6 Listado de variables

Variable dependiente: Se refiere a los diferentes niveles de Prolactina en sangre.

Variable independiente: Son el diagnóstico presuntivo de Adenoma Hipofisiario y el porcentaje de Hiperprolactinemias.

Variables para operacionalizar:

- Edad
- Género
- Diagnóstico presuntivo (Adenoma Hipofisiario)
- Prolactina
- Servicio

4.6.1 Operacionalización de Variables.

VARIABLE	TIPO	OPERALIZACIÓN	
		ESCALA	DESCRIPCIÓN
Edad	Cuantitativa Discreta	De 17 – 75 años	Tiempo de vida de una persona
Genero	Cualitativa Nominal Dicotómica	Masculino Femenino	Grupo taxonómico de especies
Adenoma Hipofisiario	Cualitativa Nominal Politómica	Positivo = Presencia Negativo = No presencia	Tumor Epitelial benigno de estructura semejante a la de una glándula
Prolactina	Cuantitativa Continua	Elevado Normal	Hormona de la porción anterior de la hipófisis

4.7. Técnicas y procedimientos

4.7.1 Obtención de la información.

La información que se obtuvo es de tipo bibliográfico y documental y se recolecto directamente de los libros de registros de hormonas, de las solicitudes de los exámenes hormonales.

4.7.2 De 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.**

4.7.3 De procesamiento de las muestras

Para el procesamiento de las muestras se utilizó la técnica de ***Fluoroinmunoensayo*** a tiempo resuelto, empleando el ***kit DELFIA PROLACTIN***

4.7.4 Equipo.

Fig. 19 Fluorometro DELFIA Wallac 1232

El equipo empleado es el ***Fluorometro DELFIA Wallac 1232*** (Fig. 19)
tiene como componentes al equipo, computador que incluye un software para el PC y una impresora, este equipo presenta como métodos de cálculo Interpolación y Regresión lineal. El Software empleado en el equipo realiza una curva Estándar en alta resolución con 10 puntos de Estándar como máximo con 12 replicas de cada uno.

El Fluorometro 1232 DELFIA tiene un alto banco automático de tiempo resuelto, este puede medir un plato de 96 microtiras en los pocillos en menos de tres minutos, esta equipado con dos discos microprocesadores, el software de FIA esta en 3 1/2 pulgada del micro disco, el mismo da resultados listos semejantes a una secuencia numérica por conteo y concentraciones.

El análisis convencional de Fluorescencia se basa en un rayo de fotones que es enfocado en la muestra, donde los componentes fluorescentes absorben energía de la luz entrante, el componente excitado retorna a su estado por emisión de fotones, mismo que es de una larga longitud de onda que la luz excita.

Calibración del Equipo usando 1nM de solución de Europio.

1. Preparar un plato de prueba pipeteando 200 µL de 1nMol de solución de Europio, insertar el plato en el instrumento.
2. Comenzar con la ¨ repetición de medidas ¨ empleando el programa de servicios, para el motor con respecto a la emisión del cambio de filtros así como la excitación del cambio de filtro del motor ajustando el mismo empleando el software de programación.
3. Al ajustar el haz de luz de la lámpara se emplea también el software en el punto de Retrasmisión de medidas, el ajuste también se realiza con el movimiento de lámpara.
4. Controlar el contenido del Europio y ajustar si es necesario

El tiempo de uso para esta prueba de muestra es de 15-20 minutos después se hace con una muestra fresca. [23]

4.7.5 Procedimiento del Fluoroinmunoensayo del Kit DELFIA PROLACTIN.

Hacer determinaciones tanto para el estándar como para las muestras, de cada ensayo se debe trazar una curva estándar, antes de usarlos se debe dejar que todas las muestras y reactivos alcancen la temperatura ambiente (+20-+25ºC). [21]

1. Preparación de los reactivos, *solución de lavado* se vierten los 40 mL de la solución de lavado concentrada en un recipiente limpio y diluir 25 veces mediante la adición de 960 mL de agua desionizada para obtener una *solución de lavado tamponada* (pH 7.8), estable 2 semanas a +2-+25ºC. *El trazador anti-Prolactin-Eu*, preparar el volumen necesario de dilución de trazador mezclando 40µL de la solución madre de trazador con 3 mL. Multitampón por tira, es importante que multitampón no entre en contacto con la solución madre de trazador que no esta destinada para su uso inmediato, preparar como máximo una hora antes de su uso.
2. Poner el número necesario de tiras de microtitulación en la placa
3. Añadir 200 µL de solución de trazador diluida anti-Prolactin-Eu a cada pocillo.
4. Pipetear 25 µL de los estándares de Prolactina (Est) y de las muestras de pacientes en cada pocillo.
5. Incubar la placa durante 90 minutos (+-10 minutos) a temperatura ambiente con agitación lenta.
6. Después de la primera incubación, aspire y lave cada tira con el Platewash.
7. Añadir a cada pocillo 200 µL de la solución intensificadora directamente del frasco.
8. Agitar la placa lentamente durante 5 minutos.
9. Asegurarse de que cada tira este correctamente colocada en la placa y medir la fluorescencia en el fluorimetro a tiempo resuelto.

En este trabajo se empleo el Fluorimetro Wallac 1232 con el programa del Kit número 18 o protocolo del MultiCalc ¨18 PRL¨ para la medición automática y cálculo de los resultados. [21]

Los estándares de Prolactina están listos para usarse y preparado con una solución salina tamponada con Tris – HCl, que contiene albúmina sérica bovina, suero fetal de ternero, y < 0.1% de azida sódica como conservante.

Los estándares han sido calibrados frente al *tercer estandár internacional de la OMS para prolactina (código 84/500*), las concentraciones exactas de PRL se indican en el certificado de control de calidad específico del lote, incluido en el Kit. [21]

4.7.6 Control de calidad.

El control de calidad se realiza con los estándares del Kit de PRL que llegan para su uso de acuerdo al lote correspondiente es así que en cada ocasión que se emplee un nuevo Kit de un número de lote diferente se realiza una nueva calibración debido a que las concentraciones de los estándares varían de manera no significativa, se emplean 6 estándares.

A = 0 ng/mL	D = 25 ng/mL
B = 0.25 ng/mL.	E = 125 ng/mL
C = 2.5 ng/mL.	F = 250 ng/mL

Después de hacer correr los estándares se obtiene la curva de calibración si esta es correcta de acuerdo a las concentraciones ya conocidas inmediatamente se hacen correr las muestras, si la calibración es adecuada los resultados de las muestras se informan se archiva la curva en la base de datos y en determinaciones posteriores se procede a leer las muestras empleando dicha curva sin embargo en la parte final de los pocillos se colocan siempre los controles comerciales de los tres niveles (alto, medio y bajo).

Si los controles comerciales corresponden a las concentraciones ya conocidas se procede a enviar los resultados de las muestras caso contrario se repite nuevamente el procedimiento con las muestras y controles y de ser necesario la curva de calibración.

Cada ensayo presenta junto con los reactivos su fecha de vencimiento misma que no es muy amplia pero si el reactivo esta vencido en su fecha se procede a descartarlo.

Adjuntamos la curva de PRL realizada el 15 de abril de 2008 (Fig.20).

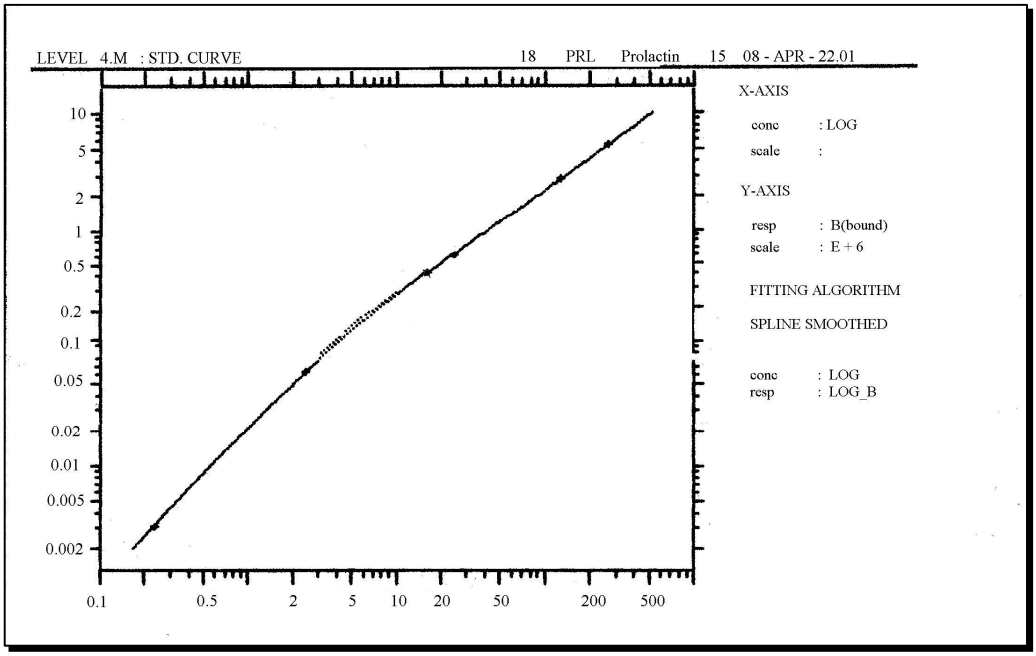

Fig. 20 Curva de calibración de Prolactina

5. RESULTADOS Y DISCUSIONES

Tabla Nº 1 Resumen del procesamiento de los casos

Válidos	Porcentaje	Perdidos	Porcentaje	Total	Porcentaje
N		N		N	
252	11,22	1994	88,78	2246	100

El presente estudio ha mostrado que de 2246 solicitudes de procesamiento de Hormonas 252 corresponden a Prolactinemias, estos datos se encuentran en la Tabla Nº1.

Tabla Nº 2. Datos de prolactinemias en rango normal, hipoprolactinemias e hiperprolactinemias procesadas por Fluoroinmunoensayo

Niveles de prolactina	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Hipoprolactinemia	10	0,45	3,97	3,97
Hiperprolactinemia	73	3,25	28,97	25,00
Normal	169	7,52	67,06	71
Total	252	11,22	100	100,00

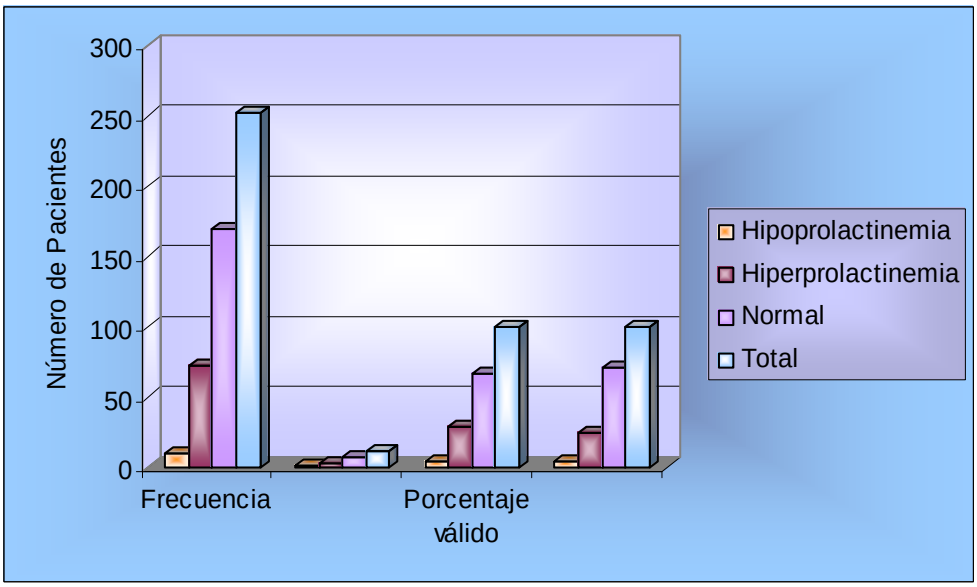

Gráfico Nº 1. Prolactinemias en rango normal, hipoprolactinemias e hiperprolactinemias en porcentaje total, valido y acumulado procesadas por Fluoroinmunoensayo.

Analizando la Tabla Nº2 y Grafico Nº1 se puede apreciar que de 252 muestras procesadas para la determinación de prolactina, correspondientes al 100% del porcentaje valido, se han encontrado 10 hipoprolactinemias que representan al 3.97%, 169 se encuentran dentro el rango de normalidad que representan al 67.06% y 73 presentan hiperprolactinemias que representan al 28.97%. Para lo cual se tomo en cuenta que la programación del equipo de Fluorimetria que emplea como reactivo el Kit *DELFIA Prolactin* tiene los valores normales de 2.3 – 11.5 ng/mL. en varones y 2.5 – 14.6 ng/mL en mujeres, siendo así que los valores que se encuentran por debajo de 2.3 ng/mL. son considerados como hipoprolactinemias, que según referencia bibliográficas [1,5,7,9,10,11] se deben a un tratamiento intenso de hiperprolactinemias. Los valores encontrados por encima de 11.5 ng/mL, en varones y 14.6 ng/mL en mujeres son considerados como hiperprolactinemias, que generalmente se deben a adenomas hipofisiarios (79%), a

hipotiroidismo (40%), ovarios poliquisticos (15%), a cirrosis hepática (5%), infertilidad (5%) y otros.

Tabla Nº 3. Determinaciones de Prolactina de acuerdo a grupos etarios (edad) procesadas por Fluoroinmunoensayo.

Grupo Etario	Recuentos y porcentajes	Hipoprolactinemia	Hiperprolactinemias	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

Con respecto a las determinaciones de prolactina en relación a los grupos de edades como se observa en el tabla Nº 3 y el Gráfico Nº2.

1º De los 252 casos de prolactinemias se han encontrado 10 casos de hipoprolactinemias entre 11-70 años, correspondientes al 3.97%.

2º De todas las pruebas de prolactinemias se han encontrado 73 (28.97%) casos con hiperprolactinemias, de los cuales la mayoría (50) se encuentran entre 20-40 años, coincidiendo con referencias bibliográficas [5, 7, 9, 11,13] en que las hiperprolactinemias se presentan en su mayoría en personas que oscilan entre las edades de 18 a 45 años.

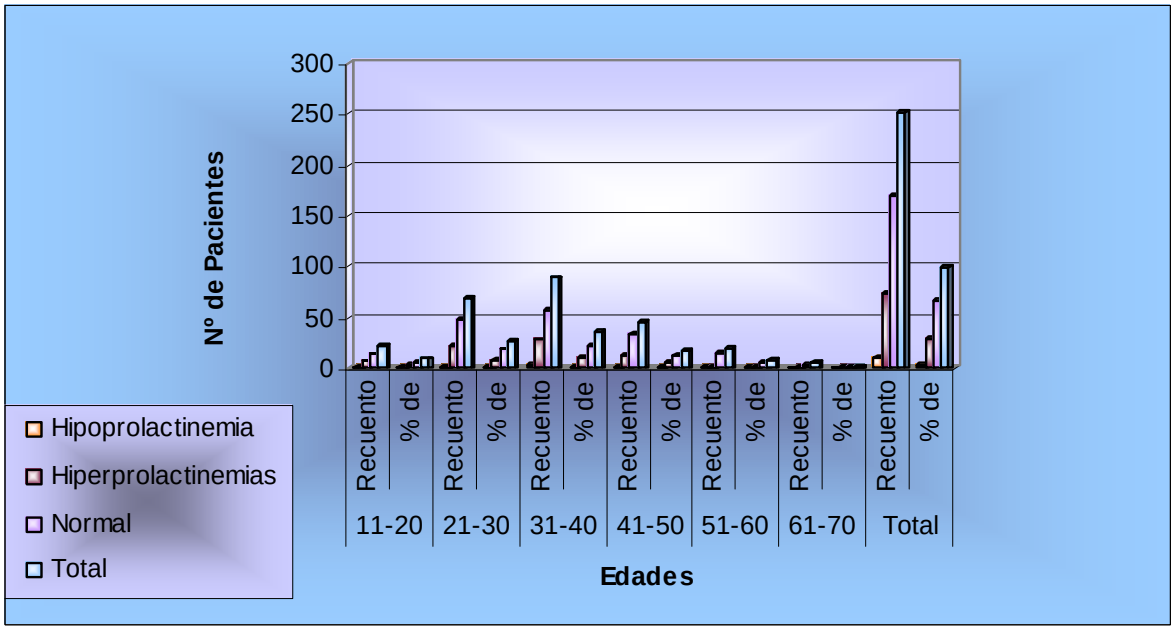

Gráfico Nº 2 Determinaciones de Prolactina de acuerdo a grupos etarios procesadas por Fluoroinmunoensayo

Los datos de la relación de prolactinemias y género, se encuentran detalladas en la Tabla Nº4 y Grafico Nº 3, donde se observa: 8 casos (3.17%) corresponden a hipoprolactinemias en mujeres y 2 casos (0.79%) corresponden a varones, correspondientes a un total de 10 casos (3.96%) de hipoprolactinemias. Para las hiperprolactinemias se encontraron 28.17% de casos presentes en mujeres y un 0.79% de casos en varones dando un total de 28.96%. Según referencias bibliográficas[1, 5, 7, 9, 10, 11] un 75% de hiperprolactinemias se da en mujeres y un 14-30% en varones, en nuestro estudio del 100% de hiperprolactinemias el 87% corresponde a mujeres y el 13% a varones. Tomando en cuenta que la Prolactina (PRL) es una hormona funcionalmente más activa y circulante en la mujeres que en los varones ya que por la funcionalidad de la misma esta es más representativa en el sexo femenino que en el masculino. El 63.09% restante corresponde a prolactinas normales.

Tabla Nº 4 Determinaciones de Prolactina de acuerdo a Género procesadas por Fluoroinmunoensayo

Sexo	Recuentos y porcentajes	Hipoprolactinemia	Hiperprolactinemia	Normal	Total
FEMENINO	Recuento	8	71	159	238
	% de PRL	3,17	28,17	63,09	94,4
MASCULINO	Recuento	2	2	10	14
	% de PRL	0,79	0,79	3,97	5,56
Total	Recuento	10	73	169	252
	% de PRL	3,96	28,96	67,06	100

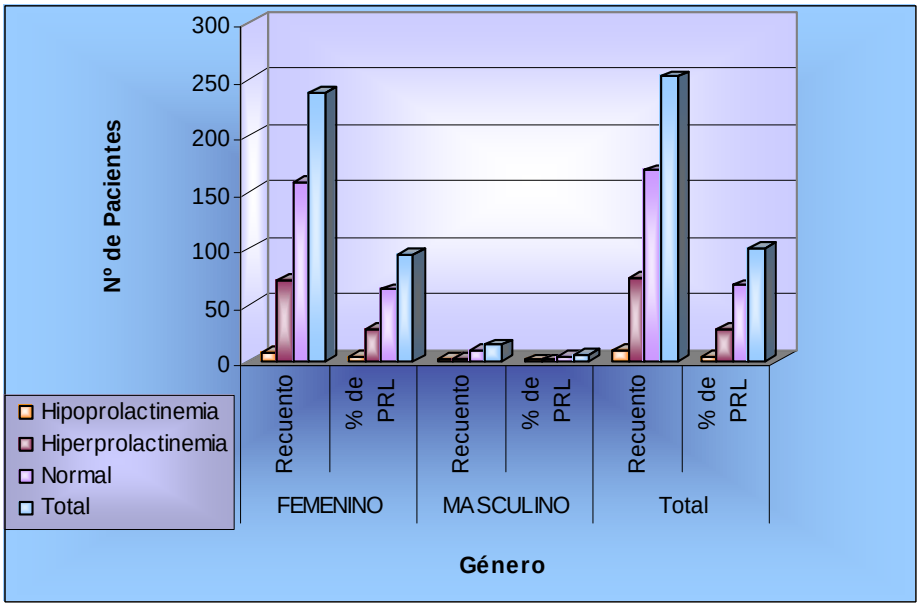

Gráfico Nº 3 Determinaciones de Prolactina de acuerdo a género procesadas por Fluoroinmunoensayo

1º En la tabla número 5 se detallan las solicitudes de prolactinemias en relación al Diagnóstico clínico presuntivo, de los cuales los más representativos son: 1º el Adenoma Hipofisiario con 96 casos que corresponden al 36.51%, de estos 4 casos (1.59%) tienen hipoprolactinemias, que según datos bibliográficos [5,8,10] se debe a un tratamiento intenso de los adenomas, también se observan 46 casos (18.25%) de hiperprolactinemias que en nuestro estudio darían el diagnostico confirmativo para el adenoma hipofisiario, tomando en cuenta de que en el 79% de Adenomas se evidencian hipeprolactinemias. [5,7,9,11,13]
2º El segundo diagnostico es infertilidad que corresponden a 45casos (17.85%), de estos 10 (3.97%) presentan hiperprolactinemia, que según referencias bibliográficas un 5% de casos de infertilidad es dada por hiperprolactinemia [1, 5, 7, 9, 12,15], en nuestro estudio el resultado es cercano a la referencia.

3º El tercer diagnostico presuntivo es la Amenorrea con 30 casos que corresponde a 11.91%, de estos se encontró 1 caso (0.4%) con hipoprolactinemia, 6 casos con hiperprolactinemia (2.38%), si tomamos en cuenta que de 30 (100%) casos 6 corresponden a hiperprolactinemias (20%) en comparación a referencias bibliográficas que dan un 80% de casos de Amenorrea es dada por hiperprolactinemias [1,5,7,9,10,11] podemos decir que el restante de casos que se encuentran en rango normal posiblemente se encuentran con tratamiento controlado.

También se observan otros 16 diagnósticos que no tienen gran relevancia y podemos comentar que los diagnósticos de Amenorrea, Cefalea, Galactorrea, Hiperprolactinemia en realidad son signos y síntomas de un posible adenoma hipofisiario, error en que incurren los clínicos al no poder definir el diagnóstico presuntivo. También podemos decir que (acromegalia, bocio nodular, disfunción hormonal, disfunción tiroidea, hipotiroidismo, nódulo tiroideo) son diagnósticos relacionados posiblemente al adenoma hipofisiario.

Tabla Nº 5 Determinaciones de Prolactina de acuerdo a Diagnósticos presuntivos procesadas por Fluoroinmunoensayo

Diagnóstico	Recuentos y porcentajes	Hipoprolactinemia	Hiperprolactinemia	Normal	Total
Aborto habitual	Recuento	0	1	0	1
	% de PRL	0	0,40	0	0,40
Acromegalia	Recuento	0	0	1	1
	% de PRL	0		0,4	0,40
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	0,40
Climaterio	Recuento	2	0	11	13
	% de PRL	0,79	0	4,36	5,15
Disfuncion 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
Disfuncion 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	0,40
Pseudociesis	Recuento	0	0	1	1
	% de PRL	0	0	0,40	0,40
Sindrome Paraneoplasico	Recuento	0	0	1	1
	% de PRL	0	0	0,40	0,40
Sindrome premenopausico	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

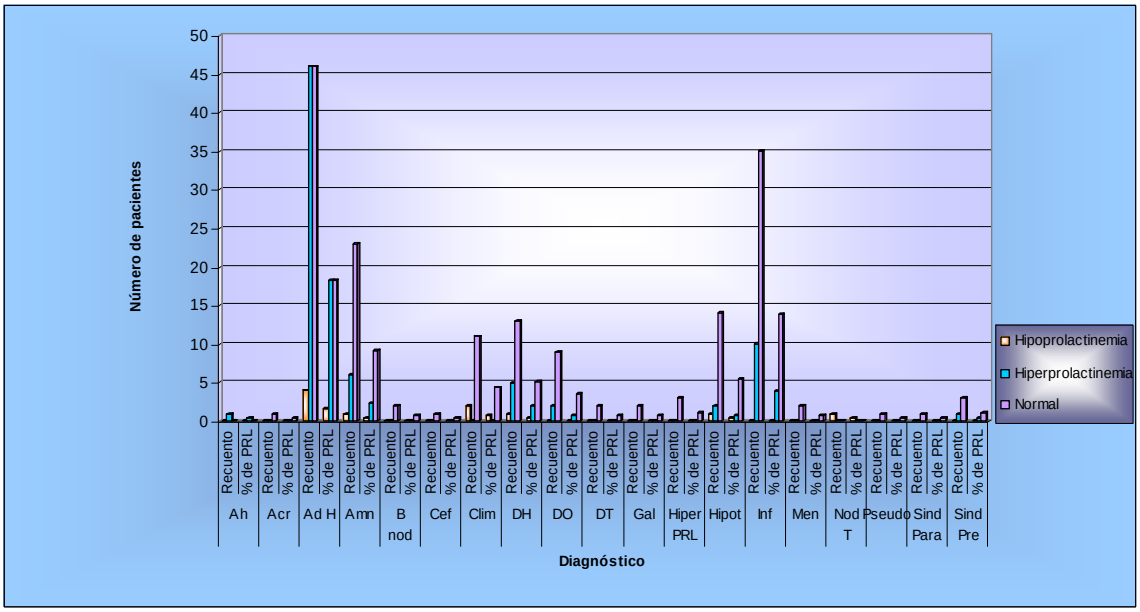

Gráfico Nº 4 Determinaciones de Prolactina de acuerdo a Diagnósticos presuntivos procesados por Fluoroinmunoensayo

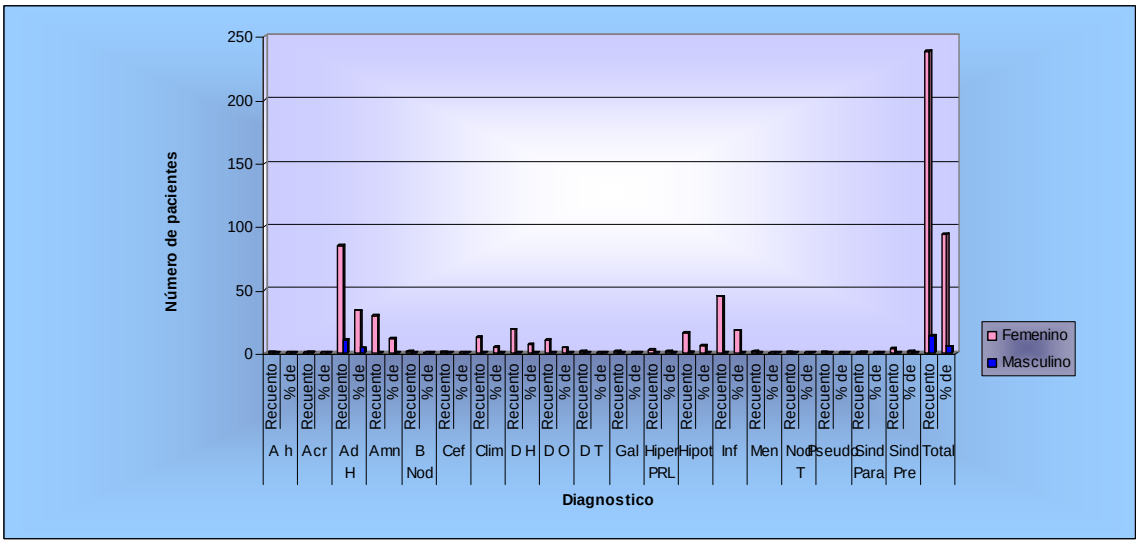

Gráfico Nº 5 Diagnósticos presuntivos en relación al Género

A continuación se realizo un análisis de la relación género versus diagnóstico presuntivo, cuyos resultados se observan en la Grafica Nº5 y Tabla Nº 6 donde podemos ver que el 33.73% de Adenomas Hipofisiarios se presenta en mujeres y el 4.36% en varones, según esté resultado se tiene 8.7 veces mas en mujeres que en varones, en comparación a datos bibliográficos [2, 6,7] que indican que es 5 veces más común en mujeres que en varones esto por que de acuerdo a bibliografía [2,5,6,8,10] existen Adenomas hipofisiarios

funcionales los cuales son detectados por la hiperproducción de una hormona en este caso PRL la cual es más común en mujeres por el grado de funcionalidad de la misma en comparación con los varones que en su mayoría presentan Adenomas de tipo no funcional es decir solo crecimiento del tumor y no así un hiperproducción de una hormona es por ello incluso que el servicio más concurrido es ginecologia. En segundo lugar como diagnostico se encuentra la Infertilidad que se presenta en un 17.86% en mujeres y 0% en varones. Según referencias bibliográficas la infertilidad en estos casos en realidad esta provocada por la hiperprolactinemia [1,5,7,9,12,15] ocasionada por la presencia de adenomas hipoficiarios o por los ovarios poliquísticos que provocan también hiperprolactinemia pero de etiología desconocida. 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 Nº 6 Diagnósticos presuntivos en relación al Género

Diagnóstico	Recuentos y Porcentajes	Femenino	Masculino
Aborto Habitual	Recuento	1	0
	% de SEXO	0,40	0
Acromegalia	Recuento	0	1
	% de SEXO	0	0,40
Adenoma Hipofisiario	Recuento	85	11
	% de SEXO	33,73	4,36
Amenorrea	Recuento	30	0
	% de SEXO	11,90	0
Bocio Nodular	Recuento	2	0
	% de SEXO	0,79	0
Cefalea	Recuento	1	0
	% de SEXO	0,40	0
Climaterio	Recuento	13	0
	% de SEXO	5,16	0
Disfunción Hormonal	Recuento	19	0
	% de SEXO	7,54	0
Disfunción Ovarica	Recuento	11	0
	% de SEXO	4,36	0
Disfunción Tiroidea	Recuento	2	0
	% de SEXO	0,79	0
Galactorrea	Recuento	2	0
	% de SEXO	0,79	0
Hiper PRL	Recuento	3	0
	% de SEXO	1,19	0
Hipotiroidismo	Recuento	16	1
	% de SEXO	6,35	0,40
Infertilida	Recuento	45	0
	% de SEXO	17,86	0
Menopausia	Recuento	2	0
	% de SEXO	0,79	0
Nodulo Tiroideo	Recuento	1	0
	% de SEXO	0,40	0
Pseudociecis	Recuento	1	0
	% de SEXO	0,40	0
Sindrome Paraneoplásico	Recuento	0	1
	% de SEXO	0	0,40
Sindrome Premenopaúsico	Recuento	4	0
	% de SEXO	1,59	0
Total	Recuento	238	14
	% de SEXO	94,44	5,55

Finalmente se realizo un análisis de la relación de las solicitudes de prolactinemias con los diferentes servicios solicitantes, obteniéndose los resultados que se expresan en la Tabla Nº 7 donde de ve que el servicio de Ginecología presenta el 51.98% de solicitudes que tienen relación con referencias bibliográficas [1, 5, 7, 9, 10,11], que indican que la hiperprolactinemia es mas frecuente en mujeres (75%), en relación a varones. El segundo servicio corresponde a Endocrinología que presenta el 27.78%. Seguidamente se encuentra la unidad de Neurología que presenta el 4.76% de solicitudes. Existiendo también solicitudes de otras unidades o recintos hospitalarios que suman el 15.5% restante.

Tabla Nº 7 Determinaciones de Prolactina de acuerdo a los diferentes Servicios Solicitantes procesados por Fluoroinmunoensayo

Servicio	Recuentos y porcentajes	Hipoprolactinemia	Hiperprolactinemia	Normal	Total
Cirugia	Recuento	0	0	1	1
	% de PRL	0	0	0,40	0,40
Endocrinologia	Recuento	6	17	47	70
	% de PRL	2,38	6,75	18,65	27,78
Ginecologia	Recuento	2	44	85	131
	% de PRL	0,79	17,46	33,73	51,98
Hospital Materno Infantil	Recuento	0	4	3	7
	% de PRL	0	1,59	1,19	2,78
Medicina Interna	Recuento	0	0	1	1
	% de PRL	0	0	0,40	0,40
Neumologia	Recuento	1	0	0	1
	% de PRL	0,4	0	0	0,40
Neurocirugia	Recuento	0	0	1	1
	% de PRl	0	0	0,40	0,40
Neurologia	Recuento	0	5	7	12
	% de PRL	0	1,98	2,78	4,76
POL. 9 de abril	Recuento	0	1	12	13
	% de PRL	0	0,40	4,76	5,16
POL. CENTRAL	Recuento	1	2	5	8
	% de PRL	0,4	0,79	1,98	3,17
POL. EL ALTO	Recuento	0	0	2	2
	% de PRL	0	0	0,79	0,79
POL. MANCO KAPAC	Recuento	0	0	1	1
	% de PRL	0	0	0,40	0,40
POL. MIRAFLORES	Recuento	0	0	2	2
	% de PRL	0	0	0,79	0,79
UTI	Recuento	0	0	1	1
	% de PRL	0	0	0,40	0,40
UTINN	Recuento	0	0	1	1
	% de PRL	0	0	0,40	0,40
Total	Recuento	10	73	169	252,00
	% de PRL	3,97	28,97	67,06	100,00

6. Conclusiones

1º Se ha establecido una relación considerable de las hiperprolactinemias con la presencia de adenoma hipofisiario, de 96 diagnósticos presuntivos con esta patología se han encontrado 46 casos con hiperprolactinemias correspondientes al 48%.

2º Del 100% de solicitudes hormonales el 11.2% corresponden a determinaciones de prolactinas.

3º Del 100% de determinaciones de prolactinemias se han encontrado 29% de hiiperprolactinemias.

4º Del 29% de hiperprolactinemias el 28.2% corresponde a mujeres y solo el 0.8% a varones lo que indica que existe 35 veces mas en mujeres.

5º Se han encontrado 73 (28.97%) casos con hiperprolactinemias, de los cuales la mayoría (50) se encuentran entre 20-40 años

6º Del 100% de solicitudes el diagnostico de adenoma hipofisiario es del 36.35% de los cuales 18.3% presentan hiperprolactinemia. Para el diagnostico de infertilidad se obtuvo el 17.85% de los cuales el 3.97% es de hiperprolactinemias. Y para el diagnostico de amenorreas se obtuvo el 11.9% de los cuales el 2.4% corresponde a hiperprolactinemias. Siendo el restante 4% de hiperprolactinemias en los demás 16 diagnósticos.

7º La relación de sexo y diagnóstico presuntivo expreso que para el sexo femenino existen 94.44% de solicitudes en tanto que para el sexo masculino solo 5.55% del total de solicitudes para la determinación de prolactinemias.

8º El servicio que mayor solicitud de prolactinemias solicita corresponde a ginecología con 52%, seguido de endocrinología con 27.8% y neurología con el 4.8%. El restante 15% esta distribuido en deferentes servicios y centros hospitalarios.

9º Considerando que los diagnósticos de acromegalia, amenorrea, infertilidad, bocio nodular, cefalea, disfunción hormonal, disfunción tiroidea, galactorrea, hiperprolactinemia, hipotiroidismo, nódulo tiroideo podrían ser producto de la presencia de adenoma hipofisiario corresponderían al 9.12% de hiperprolactinemias, que sumados al 18.25% de hiperprolactinemias encontrados en los diagnósticos presuntivos de adenomas hipofisiarios, dan el 27.4% de hiperprolactinemias del 29% encontrados en este estudio.

7. Bibliografia.

1. Wikipedia [Dublin, Ohio] [Consulta 1 de marzo de 2008]. Base de datos bibliográficos disponible en el distribuidor OCLC First Search por la red IPSS vía IBERPAC. Número de páginas 20.
   <http//www.ref.uk.oclc.wikipedi.org2000>
2. SYESONIUS E. **Hormonas Adenohipofisiarias.** Texto informativo [Argentina] Abril 2003. [Consulta 28 de febrero de 2008]. Conversión a formato PDF de la editorial Nueva Linea por Roberto Tenier. Número de páginas 6.
   <http//www.unibueno.eu.net/articulos/endocrinologia//15.PDF.esc>
3. ABBAS. **Inmunologia.** 5ªedición. Argentina. Editorial Los Nuevos días. Año 2005. .
4. RIVAROLA L.. **Adenomas Hipofisiarios**. Revista de Buen Día Salud sección de Neurología Sección de Endocrinología, Crecimiento, Desarrollo y departamento de Neurologia Hospital Italiano de Buenos Aires. Articulo presentado el 3 de agosto de 2005 y aceptado el 15 de noviembre de 2005. [Consulta 3 de marzo de 2008]. Conversión a formato PDF de la editorial Esperanza por Nelly Odin. Número de páginas 12.
   <http//www.neurocienc.kaptlin/articulos/neurologia//esmart.*>

5. BERNAL K. **Macroadenomas presentes en la Hipofisis.** Texto informativo [Mexico] Enero 2006. . [Consulta 1 de marzo de 2008]. Disponible en el distribuidor Unmex por la red New Fardly. Número de páginas 18.
   <http//www.UNAM.vilorio352// htm>

6. GUMUCIO A. Y CASTRO F. **Hiperprolactinemias relaciondas con Adenomas Hipofisiario.** Revista Memorias de salud Virtual Servicio de Neurologia del Hospital Milagros del Señor de Fátima de la Habana Cuba. Articulo presentado el 28 de enero de 2006 y aceptado el 14 de mayo de 2006. [Consulta 3 de marzo de 2008]. Conversión a formato PDF de la editorial Lancster por Fabricio Garañon. Número de páginas 10.
   <http//www.ctv.es/USERS/tortosa/netscape/adenomas.htm.>

7. GAETAN G. Y LOPILATO L. **Estudio de Adenomas Hipofisiarios con tratamiento Quirúrgico.** Revista Nuevos Horizontes en la Neurología. Servicio de Neurocirugía

del Centro Medico Señor de los Milagros de Bogota Colombia. Articulo presentado el 16 de junio de 2007 y aceptado el 30 de julio de 2007. [Consulta 1 de marzo de 2008]. Conversión a formato PDF de la editorial Zalles por Segismundo Cabal. Número de páginas 8.
<http//www.clinicadam.com/salud/5/000333/htm>

8. BECKMAN C. **Macroadenomas .** Company Gonster library. [New York]: Columbia Bartleby Library, 1996. [Consulta: 5 marzo de 2008]. Trascripción y conversión al formato HTML de la Editorial Boston by Peter Edes and Thomas Andrews. Número de páginas 10.
< http://www.columbia.edu/acis/bartleby/wollstonecraft/100.htm>

9. LEWIS M. **La prolactina en Adenomas Hipofisiários.** Texto informativo, [México D.F:]: Marzo 2006. [Consulta: 2 de marzo 2008]. Número de páginas 10.
<http://www.UNAM./books/ICSHpatronesinternacionaleselaborados.org//375>

10. WALDEN. [Barcelona: Universidad Catalana], c1995. [Consulta: 5 de marzo de 2008]. Publicación seriada diaria. Número de páginas 16.
<http://www.avui.com/avui/av_docs/neurologiaymodernidad/univell.html>.

11. ARIAS. C Y PASQUALINI T. **Prolactinoma en la adolescencia un tumor frecuente.** Revista Médicos del mañana. Tomo 101 volumen 2. Servicio de Endocrinología del Centro Médico Señor de Mayo de Bariloche Argentina. Articulos presentado el 14 de julio de 2005 y aceptado el 18 de agosto de 2005. [Consulta 1 de marzo de 2008]. Conversión a formato de PDF de la editorial Buena Ventura por Ariel Llaguen. Número de páginas 5.
<http://www.clinicaadam.com/salud/5/000336.htm>

12. BALANZAR G. **Macroadenoma de Hipofisis un reto Neuroquirurgico.** Revista Bedia Graphic. Volumen 17 número 5. Servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional siglo XXI México. Articulo presentado el 14 de octubre de 2003 y aceptado el 27 de octubre de 2003. [Consulta 11 de marzo de 2008]. Conversión aformato de PDF de la editorial Tamaulipas por Emiliano Gallardo. Número de páginas 10.
<http// www.etu.es/users/lodmal/netscape/adenoma/htm>

13. NUÑEZ L. **Adenoma Hipofisiario.** Revista Neuroci Mexicana. Editorial. Mediagraphic Artemisa. Publicado el 13 de agosto de 2006. [Consulta 11 de marzo de 2008]. Conversión a formato de PDF de la editorial Maguey por Carlos Loreti. Número de páginas 2.
<http//www.mediagraphic.artemisa/en bien.com .mex>

14. MAC DONALD E. **Nuevos Enfoques para controlar los Tumores Hipofisiarios dan esperanza a los pacientes.** Revista Onco log. Volumen 49 número 9. Servicio de Neurología del Hospital Memorial en Chicago Estados Unidos. Articulo presentados el 15 de noviembre de 2004 y publicado el 12 de diciembre de 2004. [Consulta 12 de marzo de 2008]. Conversión a formato de PDF de la editorial New Pórtland por Hugh Mac Con Hue. Número de páginas 4.
<http//www2.mdananderson.org/depts/oncolog/5p/articles/149.net>

15. Aristizabal G. **Hiperprolactinemia.** Revista Neuroci Mexicana. Editorial. Mediagraphic Artemisa. Publicado el 19 de mayo de 2006. [Consulta 11 de marzo de 2008]. Conversión a formato de PDF de la editorial Maguey por Carlos Loreti. Número de páginas 6.
<http//www.edem.edu.com>

16. PERDOMO E. **Hiperprolactinemia en la Mujer.** Revista el Velado. Volumen 12 número 6. Instituto Nacional de Endocrinología departamento de Reproducción Humana en la Habana Cuba. Articulo presentados el 24 de diciembre de 1996 y publicado el 16 de marzo de 1997. [Consulta 12 de marzo de 2008]. Conversión a formato de PDF de la editorial Verdad y Vida por Cristian Lopez. Número de pag. 9
<http//bvs.sld.co/revistas/end/vol12./cuba>

17. HERNANDEZ A. Y GONZALES R. **Patogenia de los Tumores hipofisiarios.** Revista Neurocirugía Actual. Volumen 17 número 10. Unidad de Endocrinologia y Unidad de Medicina Familiar del Hospital San Agustin de Asturias España. Articulo recibido el 4 de enero de 2005 y publicado el 10 de abril de 2005. [Consulta 9 de marzo de 2008]. Conversión a formato de PDF de la editorial Catalana por Manuel Ojeda. Número de páginas 4.
< http//medicin/ neuro//nuevo díapor la vida.125//caspnet>

18. LOPEZ A. **Cirugía Transepto Esfenoidal en Adenomas Hipofisiarios productores de Prolactina.** Revista de Neurocirugía. Volumen 17 número 3. Servicio de Neurocirugía Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameigerios de la Habana Cuba. Articulo presentados el 14 de mayo de 2006 y publicado el 16 de julio de 2006. [Consulta 12 de marzo de 2008]. Conversión a formato de PDF de la editorial Verdad y Libertad por Sancho Cubiel. Número de páginas 9.
<http//neuro/estiel.com//325/*lastien.es>

19. NUÑES DE LA VEGA J. **Patogénesis de los Adenomas Hipofisiarios.** Revista Neuroci Mexicana. Editorial. Mediagraphic Artemisa. Publicado el 29 de mayo de 2006. [Consulta 11 de marzo de 2008]. Conversión a formato de PDF de la editorial Maguey por Carlos Loreti. Número de páginas 2.
<http//www.edem.edu.com>

20. SOLIZ G. **Estados Hipeprolactinemicos.** Revista Herde. Volumen 7 número 2. Servicio de Endocrinologia Hospital Nacional Arzobispo Loayza Lima Perú. Articulo presentado el 11 de diciembre de 2007 y aceptado el 12 de enero de 2008. [Consulta 8 de marzo de 2008]. Conversión a formato de PDF de la editorial Sol por Carlos Maguey. Número de páginas 12.
<http//www.miperú.medinet.128.com>

21. PERKIN ELMER. **Fluoroinmunoensayo a Tiempo Resuelto.** Kit DELFIA Prolactin. Código 13904337-10. Número de páginas 18. Ultima revisión Marzo 2008.

22. GOBELLO M. Y RONDERO J. **Determinaciones Hormonales.** Revista de Endocrinologia Analecta. Volumen 51 número 36. Serviviccio de Endocrinologia de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad del Plata en La Plata Argentina. Articulo de revisión presentado el 2 de enero de 1998 y aceptado el 15 de enero de 1998. [Consulta 8 de marzo de 2008]. Conversión a formato de PDF de la editorial Inibiolp por Leandro Rivarola. Número de páginas 11.
< http//www.medinetendocrinoinmunoensayos.LaPlata//Argentina.com

23. COMPANY WALLAC. **Service Manual 1232 DELFIA Fluorometer.** Manual de mantenimiento. Número de páginas 352