



Frecuencia de tiotropina elevada en mujeres con hiperprolactinemia

Sebastián Carranza-Lira,^a
 María Luisa Daza-Carrasco,^b
 Rosario Chán-Verdugo^c

Frequency of increased thyrotropin in women with hyperprolactinemia

Background: Hypothyroidism has been associated to hyperprolactinemia. The aim was to establish the frequency of high thyrotropin (TSH) levels in women with hyperprolactinemia.

Methods: Retrospective, observational, open, and non-controlled study, which included all the non-pregnant women whose prolactin (PRL) and TSH levels were measured between January 1 and December 31, 2014.

Results: 437 women were studied. The most frequent diagnoses that motivated PRL measurement were: infertility (31.7%), polycystic ovary syndrome (18.7%), and amenorrhea (7.8%). In the whole group TSH levels were 2.5 ± 2.7 μ UI/mL and those of PRL 16.5 ± 13.2 ng/dL. From the total of women, those with normal PRL levels, 1.4% had low TSH levels, 76.6% normal and 7.5% high, while in those with high PRL levels 0.7% had low TSH levels 12.6% normal and 1.1% high. Of those 374 patients with normal PRL, 6 (1.6%) had low TSH levels, 335 (89.6%) normal TSH levels, and 33 (8.8%) high TSH levels. Of those 63 patients with high PRL, 3 (4.8%) had low TSH levels, 55 (87.3%) normal TSH and 5 (7.9%) high TSH levels.

Conclusion: In this study it was not possible to document that the proportion of patients with high TSH was greater in those with hyperprolactinemia.

Introducción: el hipotiroidismo se suele asociar con hiperprolactinemia (HPRL). Se buscó determinar la frecuencia de tiotropina (TSH) elevada en mujeres con HPRL.

Métodos: estudio retrospectivo, observacional, abierto y no controlado que incluyó a todas las mujeres no embarazadas en quienes se detectó la prolactina (PRL) y la TSH del 1 de enero al 31 de diciembre de 2014.

Resultados: se estudiaron 437 mujeres. Los diagnósticos que motivaron la solicitud de PRL fueron: infertilidad (31.7%), síndrome de ovarios poliquísticos (18.7%) y amenorrea (7.8%). En el grupo completo las concentraciones de TSH fueron 2.5 ± 2.7 μ UI/mL y las de PRL 16.5 ± 13.2 ng/dL. Del total de pacientes, aquellas con PRL normal, 1.4% tuvo TSH baja, 76.6% TSH normal y 7.5% elevada, mientras que de aquellas con PRL elevada 0.7% tuvo TSH baja, 12.6% normal y 1.1% elevada. De las 374 pacientes que tenían PRL normal, 6 (1.6%) presentaron TSH disminuida, 335 (89.6%) TSH normal y 33 (8.8%) TSH elevada. De las 63 pacientes con PRL elevada, 3 (4.8%) presentaron TSH disminuida, 55 (87.3%) TSH normal y 5 (7.9%) TSH aumentada.

Conclusión: no se logró documentar que la proporción de pacientes con TSH elevada fuera mayor en aquellas con HPRL.

Keywords

Prolactin
 Thyroid-stimulating hormone
 Hypothyroidism

Palabras clave

Prolactina
 Hormona estimulante del tiroides
 Hipotiroidismo

^aDivisión de Investigación en Salud, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia 4, "Luis Castelazo Ayala", Ciudad de México

^bServicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de Zona 7, Cuautla, Morelos

^cLaboratorio de hormonas, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia 4, "Luis Castelazo Ayala", Ciudad de México

Comunicación con: Sebastián Carranza-Lira

Teléfono: (55) 5528 4657

Correo electrónico: drsebastiancarranza@gmail.com

La prolactina (PRL) es una hormona polipeptídica de 199 aminoácidos, con un peso molecular de 23 kDa, que se produce en las células de la adenohipófisis y corresponde a un rango que va del 15 al 25% de las células funcionantes de la hipófisis anterior.¹

La PRL puede existir en tres formas distintas: monomérica, que es la biológicamente más activa; dimérica (big-PRL), con un peso molecular que oscila entre 48 y 56 kDa, y polimérica (big-big-PRL), de peso molecular mayor de 100 kDa. El gen que la codifica se encuentra en el cromosoma 6 y está formado por cinco exones y cuatro intrones.²

La PRL se libera en forma de pulsos cada 93-95 minutos y la secreción tiene un ritmo circadiano con mayor secreción nocturna. Su regulación está dada desde el hipotálamo de forma predominante por la acción inhibitoria de la dopamina que se produce en las células tuberoinfundibulares y actúa a través de los receptores D2 de las células lactotropas.³ Además intervienen hormonas estimulantes, especialmente la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) y otros como el péptido intestinal vasoactivo (VIP), la vasopresina (ADH), etcétera.

La mayoría de los casos de hiperprolactinemia son de origen fisiológico (embarazo y lactancia, estrés) y le siguen los casos por el prolactinoma, por causas iatrogénicas y por causas idiopáticas. En estos casos no se encuentra alguna alteración orgánica y supuestamente se deben a una resistencia parcial a la dopamina; en ellos, los pacientes suelen presentar concentraciones plasmáticas de PRL menores de 100 ng/mL.

El hipotiroidismo se asocia con hiperprolactinemia y se han planteado diversos mecanismos para explicarlo: 1) por aumento de la secreción hipotalámica de TRH, que estimula la secreción de PRL,⁴ 2) por una depuración disminuida de PRL en el hipotiroidismo,⁵ 3) debido a una menor sensibilidad de los lactotropos al efecto inhibitorio de la dopamina,⁶ 4)

gracias a una mayor producción de PRL por falta de inhibición por las mismas hormonas tiroideas.⁷ Se ha reportado que la magnitud de la hiperprolactinemia es más frecuente en aquellas personas con hipotiroidismo clínico que en aquellas que lo padecen en su modalidad subclínica.⁸

Diversos autores han reportado distintas frecuencias de presentación del hipotiroidismo asociado a hiperprolactinemia; estas van del 22 al 28% para el hipotiroidismo subclínico y hasta el 36% en las pacientes con hipotiroidismo clínico.⁹⁻¹¹

Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue determinar la frecuencia de tirotrópina (TSH) elevada en mujeres con hiperprolactinemia.

Métodos

Se revisaron 1103 resultados de laboratorio de PRL y TSH entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2014. Aquellos en los que se detectó que fueron realizados cuando la paciente recibía medicación para hiperprolactinemia o hipotiroidismo fueron excluidos y finalmente quedaron para ser analizados los resultados de 437 mujeres no embarazadas. Se consideró hiperprolactinemia cuando la PRL fue > 20 ng/mL y la TSH elevada cuando fue > 4.0 µU/mL. El intervalo de la concentración de tiroxina libre (T4L), considerado como normal, fue de 0.89 a 1.76 ng/dL. Se consultó el expediente electrónico y se investigó el motivo por el que se solicitó el estudio.

En cuanto al análisis estadístico se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión. Se analizaron los diagnósticos que habían motivado la solicitud de PRL, así como el porcentaje de mujeres con hiperprolactinemia según el diagnóstico. Asimismo, se analizaron los diagnósticos divididos del grupo con base en las concentraciones de TSH.

Se analizó el grupo completo y luego se dividió por grupos según tuvieran PRL normal o elevada. Posteriormente, el análisis se realizó dividiendo el grupo según las concentraciones de TSH. Finalmente, se determinó el porcentaje de pacientes con hiperprolactinemia según las concentraciones de TSH.

No se requirió consentimiento informado debido al diseño del estudio, ya que solo se analizaron los resultados del laboratorio y los datos del expediente. El protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación con el número 2015-3606-23.

Resultados

Se estudiaron un total de 437 mujeres en quienes se realizaron determinaciones de PRL y TSH en el

Cuadro I Diagnósticos más frecuentes que motivaron la solicitud de prolactina

Diagnóstico	%	n
Infertilidad	31.7	130
Síndrome de ovarios poliquísticos	18.7	82
Amenorrea	7.8	34
Obesidad	5.0	22
Pérdida gestacional recurrente	3.7	16
Galactorrea	2.3	10
Síndrome metabólico	2.1	9
Trastorno menstrual	1.6	7
Climaterio	1.4	6
Hiperandrogenismo	0.5	2

periodo del 1 de enero al 31 de diciembre de 2014. De estas mujeres, 374 tuvieron PRL normal (85.6 %) y 63 PRL elevada (14.4%).

Los diagnósticos más frecuentes que motivaron la solicitud de PRL fueron infertilidad (31.7%), síndrome de ovarios poliquísticos (18.7%) y amenorrea (7.8%) (cuadro I).

En orden decreciente las entidades en las que hubo PRL elevada fueron el síndrome metabólico, la galactorrea, la pérdida gestacional recurrente, infertilidad, trastorno menstrual, el síndrome de ovarios poliquísticos, la amenorrea y la obesidad (cuadro II).

Las entidades que con más frecuencia se asociaron a TSH elevada fueron la pérdida gestacional recurrente en el grupo con PRL normal y el síndrome metabólico, el climaterio y el trastorno menstrual en igualdad de presentación (cuadro III). En el grupo con PRL elevada fueron la obesidad y el síndrome de ovarios poliquísticos (cuadro IV).

En el grupo completo, la edad promedio fue de 29.6 ± 6.5 años, el peso 69.1 ± 14.6 kg, la talla 1.57 ± 0.06 m, el índice de masa corporal (IMC) 27.9 ± 5.4 . La concentración de TSH fue de 2.5 ± 2.7 μ UI/mL y la de PRL 16.5 ± 13.2 ng/dL.

En las 374 pacientes con PRL normal la edad fue 29.6 años ± 6.5 , el peso 69.1 ± 14.7 kg, la talla 1.57 ± 0.06 m y el IMC 28.0 ± 5.4 . La concentración de TSH

Cuadro II Diagnósticos más comunes según las concentraciones de PRL normal y anormal

	PRL normal (85.6%)		PRL alta (14.4%)	
	%	n	%	n
Síndrome metabólico	66.7	6	33.3	3
Galactorrea	80.0	8	20	2
Pérdida gestacional recurrente	81.2	13	18.7	3
Infertilidad	85.6	119	14.4	20
Trastorno menstrual	85.7	6	14.3	1
Síndrome de ovarios poliquísticos	87.8	72	12.2	10
Amenorrea	88.2	30	11.8	4
Obesidad	90.9	20	9.1	2
Hiperandrogenismo	100	2	0.0	0
Climaterio	100	6	0.0	0

PRL = prolactina

fue de 2.6 ± 2.8 μ UI/mL y la de PRL 12.8 ± 5.1 ng/dL. En las 63 pacientes con PRL elevada la edad fue 29.6 ± 6.3 años, el peso 68.5 ± 13.7 kg, la talla 1.57 ± 0.06 m y el IMC 27.6 ± 5.1 . La concentración de TSH fue 2.4 ± 2.2 μ UI/mL y la de PRL 38.6 ± 22.2 ng/dL. En nueve pacientes con TSH baja la edad fue de 32.0 ± 4.3 años, el peso 62.7 ± 13.7 kg, la talla 1.54 ± 0.04 m

Cuadro III Porcentaje de pacientes con concentraciones de TSH baja, normal o elevada y con PRL normal según diagnóstico

	TSH baja		TSH normal		TSH elevada		n
	n	%	n	%	n	%	
Amenorrea	2	6.7	28	93.3	0	0	30
Climaterio	0	0	5	83.3	1	16.7	6
Galactorrea	0	0	8	100	0	0	8
Hiperandrogenismo	0	0	2	100	0	0	2
Infertilidad	3	2.5	102	85.7	14	11.8	119
Obesidad	0	0	18	90.0	2	10	20
Pérdida gestacional recurrente	0	0	9	69.2	4	30.8	13
Síndrome metabólico	0	0	5	83.3	1	16.7	6
Síndrome de ovarios poliquísticos	1	1.4	68	94.4	3	4.2	72
Trastorno menstrual	0	0	5	83.3	1	16.7	6

TSH = tirotopina; PRL = prolactina

Cuadro IV Porcentaje de pacientes con concentraciones de TSH baja, normal o elevadas en el grupo con PRL elevada según diagnóstico

	TSH baja		TSH normal		TSH elevada		n
	n	%	n	%	n	%	
Amenorrea	1	25	3	75	0	0	4
Climaterio	0	0	3	100	0	0	3
Galactorrea	0	0	2	100	0	0	2
Infertilidad	1	5	19	95	0	0	20
Obesidad	0	0	1	50	1	50	2
Pérdida gestacional recurrente	0	0	3	100	0	0	3
Síndrome de ovarios poliquísticos	1	10	8	80	1	10	10
Trastorno menstrual	0	0	1	100	0	0	1

TSH = tirotopina; PRL = prolactina

y el IMC 26.2 ± 5.6 . La concentración de TSH fue 0.2 ± 0.1 μ UI/mL y la de PRL 21.9 ± 13.4 ng/dL.

En las 390 pacientes con TSH normal la edad fue 29.5 ± 6.5 años, el peso 68.8 ± 14.4 kg, la talla 1.57 ± 0.06 m y el IMC 27.8 ± 5.4 . La concentración de TSH fue 2.1 ± 0.7 μ UI/mL y la de PRL 16.3 ± 13.3 ng/dL. En las 38 pacientes con TSH elevada la edad fue 29.7 ± 7.1 años, el peso 72.6 ± 16.7 kg, la talla 1.57 ± 0.06 m y el IMC 29.2 ± 5.5 . La concentración de TSH fue 7.4 ± 7.5 μ UI/mL y la de PRL 17.4 ± 12.5 ng/dL. Del total de pacientes, en aquellas con PRL normal 1.37% presentó TSH baja, 76.6% TSH normal y 7.55% elevada, mientras que en aquellas con PRL elevada 0.69% tuvo TSH baja, 12.58% normal y 1.14% elevada (cuadro V).

De las 374 pacientes que tenían PRL normal, seis presentaron TSH disminuida (1.6%), 335 TSH normal (89.6%) y 33 TSH elevada (8.8%). De las 63 pacientes con PRL elevada, tres presentaron TSH disminuida (4.8%), 55 TSH normal (87.3%) y cinco TSH aumentada (7.9%) (cuadro VI).

En 14 pacientes que contaban con determinación de T4L se encontró que la totalidad (tres de tres) de aque-

Cuadro V Porcentaje de pacientes con concentraciones de TSH baja, normal o elevada en pacientes con PRL normal y elevada en el grupo sin dividir (n = 437)

	PRL normal (85.6%)		PRL elevada (14.4%)	
	n	%	n	%
TSH baja	6	1.37	3	0.69
TSH normal	335	76.65	55	12.58
TSH elevada	33	7.55	5	1.14

TSH = tirotopina; PRL = prolactina

Cuadro VI Porcentaje de pacientes con concentraciones de TSH baja, normal o elevada en las pacientes divididas según la PRL normal (n = 374) y elevada (n = 63)

	PRL normal		PRL elevada	
	n	%	n	%
TSH baja	6	1.6	3	4.8
TSH normal	335	89.6	55	87.3
TSH elevada	33	8.8	5	7.9

TSH = tirotopina; PRL = prolactina

llas con concentraciones bajas de esta hormona tuvieron TSH normal y una de una tuvo T4L normal y TSH elevada. Aquellas con PRL elevada y T4L baja fueron una de tres y con PRL elevada y T4L normal dos de 11.

Discusión

El hipotiroidismo se asocia con hiperprolactinemia,¹²⁻¹⁶ para lo cual se han planteado diversos mecanismos para explicarlo.⁴⁻⁸ Varios autores han reportado distintas frecuencias de presentación del hipotiroidismo asociado a hiperprolactinemia; estas van del 22 al 28% para el hipotiroidismo subclínico y hasta el 36% en las pacientes con hipotiroidismo.⁹⁻¹¹ Sin embargo, en este estudio se encontró que de las 374 pacientes que tenían PRL normal, 33 tuvieron TSH elevada (8.8%) y de las 63 pacientes con PRL elevada, solo cinco (7.9%). Si esta elevación de TSH se asocia a concentraciones de T4L normales o elevadas que sean compatibles con hipotiroidismo subclínico o clínico, respectivamente, no es posible saberlo,

ya que la T4L solo se midió en pocas pacientes y por lo tanto no fue posible hacer un análisis adecuado.

Llama la atención que el porcentaje de pacientes con TSH elevada fue semejante en el grupo con PRL normal y elevada, y el porcentaje de pacientes con TSH elevada e hiperprolactinemia fue menor que lo reportado por otros grupos para el hipotiroidismo subclínico y clínico asociado a hiperprolactinemia.⁹⁻¹¹

Aunque está fuera del objetivo primario de este trabajo, la determinación de todos los estudios de PRL y TSH hubiera costado para cada uno \$40 446.23. Si se considera que solo 14.4% tuvo TSH elevada y si solo a esas pacientes se les hubiera determinado la TSH, esto se traduciría en un ahorro de \$34 613.88. Si a aquellas pacientes con PRL normal pero con TSH elevada no

se les hubiera realizado esta última prueba, el ahorro habría sido de \$2821.83. Si solo a aquellas con PRL elevada se les hubiera medido la TSH, el costo hubiera sido de \$5830.92, lo cual se traduciría en un ahorro de \$34 615.31.

Con base en lo anterior es posible concluir que la proporción de pacientes con TSH elevada no fue mayor en aquellas con hiperprolactinemia.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Molitch ME. Prolactin in human reproduction. In: Strauss JF III, Barbieri RL, eds. *Yen and Jaffe's reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management*. Fifth edition. Philadelphia: Elsevier; 2004. pp. 93-123.
- Owerrbach D, Rutter WJ, Cooke NE, Martial JA, Shows TB. The prolactin gene is located in chromosome 6 in humans. *Science*. 1981;212(4496):815-6.
- Gibbs DM, Neill JD. Dopamine levels in hypophysial stalk in the rat are sufficient to inhibit prolactin secretion in vivo. *Endocrinology*. 1978;102(6):1895-900.
- Jacobs LS, Snyder PJ, Utiger RD, Daughaday WH. Prolactin response to thyrotropin releasing hormone in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973;36(6):1069-73.
- Asa SL, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumours. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(11):836-49.
- Foord SM, Peters JR, Dieguez C, Jasani B, Hall R, Scanlon MF. Hypothyroid pituitary cells in culture: an analysis of thyrotropin and prolactin response to dopamine (DA) and DA receptor binding. *Endocrinology*. 1984;115(1):407-15.
- Davis JR, Lynam TC, Franklyn JA, Docherty K, Sheppard MC. Tri-iodothyronine and phenytoin reduce prolactin messenger RNA levels in cultures rat pituitary cells. *J Endocrinol*. 1986;109(3):359-64.
- Goel P, Kakhkasha, Narang S, Gupta BK, Goel K. Evaluation of serum prolactin levels of subclinical and overt hypothyroidism. *J Clin Diagnos Res*. 2015;9(1):BC 15-B17.
- Tolino A, Nicotra M, Romano L, Petrone A, Langella L. Subclinical hypothyroidism and hyperprolactinemia. *Acta Eur Fertil*. 1991;22(5):275-7.
- Bahar A, Akha O, Kashi Z, Vesgari Z. Hyperprolactinemia in association with subclinical hypothyroidism. *Caspian J Intern Med*. 2011;2(2):229-33.
- Hekimsoy Z, Kafesçiler S, Güçlü F, Özmen B. The prevalence of hyperprolactinaemia in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr J*. 2010;57(12): 1011-5.
- Honbo KS, van Herle AJ, Kellet KA. Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. *Am J Med*. 1978;64(5):782-7.
- Semple CG, Beastall GH, Teasdale G, Thomson JA. Hypothyroidism presenting with hyperprolactinaemia. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;286(6372):1200-1.
- Chadli M, Chaieb L, Makhlof M, Zebidi A, Djaidane A. L'hyperprolactinémie dans l'hypothyroidie primaire. *Tunis Med*. 1989;67(1):17-21.
- Shilo S, Hirsch HJ. Compensated hypothyroidism presenting with galactorrhoea. *J Intern Med*. 1990;228(2):197-8.
- Olive KE, Hennessey JV. Marked hyperprolactinemia in subclinical hypothyroidism. *Arch Intern Med*. 1988;148(10):2278-9.