

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**HIPERPROLACTINEMIA COMO CAUSA DE INFERTILIDAD EN MUJERES EN
EDAD REPRODUCTIVA**

Monografía

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias
Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala

**Sharon Margoth Rosales Armas
Dulce María Herrera Donis**

Médico y Cirujano

Guatemala, octubre 2022



**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-**



El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación -COTRAG-, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que las estudiantes:

1. SHARON MARGOTH ROSALES ARMAS 201600079 2925843850501
2. DULCE MARÍA HERRERA DONIS 201600319 3076746220603

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulado:

**HIPERPROLACTINEMIA COMO CAUSA DE INFERTILIDAD
EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA**

Trabajo asesorado por la Dra. Dora Paulina de Mata Ruiz y, revisado por el Dr. Jaime Alberto Bueso Lara, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el tres de noviembre del año dos mil veintidós

Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva, PhD
Decano





USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala
CALLE UNIVERSITARIO DEPARTAMENTO 1000

**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-**



La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que las estudiantes:

1. SHARON MARGOTH ROSALES ARMAS 201600079 2925843850501
2. DULCE MARÍA HERRERA DONIS 201600319 3076746220603

Presentaron el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulado:

**HIPERPROLACTINEMIA COMO CAUSA DE INFERTILIDAD
EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA**

El cuál ha sido revisado y aprobado por el **Dr. Melvin Fabricio López Santizo**, profesor de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el tres de noviembre del año dos mil veintidós.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora





**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-**



Guatemala, 3 de noviembre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informamos que nosotras:

1. SHARON MARGOTH ROSALES ARMAS
2. DULCE MARÍA HERRERA DONIS

Sharon Rosales
D.H.

Presentamos el trabajo de graduación titulado:

**HIPERPROLACTINEMIA COMO CAUSA DE INFERTILIDAD
EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA**

Del cual la asesora y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesora:

Dra. Dora Paulina de Mata Ruiz

Revisor:

Dr. Jaime Alberto Bueso Lara

Registro de personal: 11040

Dra. Paulina De Mata Ruiz

Maestra en Ginecología y Obstetricia

Col. 13616

Dr. Jaime Alberto Bueso Lara
Médico y Cirujano
Colegiado 2943

DEDICATORIA

Dedicamos este trabajo principalmente a Dios, por darnos la vida y permitirnos haber llegado a este momento tan importante de nuestra formación académica.

A nuestra familia con todo el corazón, porque siempre estuvieron brindándonos su apoyo incondicional, por sus consejos, paciencia y todo su amor. Especialmente a nuestros padres y hermanos por su protección y bendición a lo largo de nuestra vida, los amamos.

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTO ESPECIAL A NUESTROS CATEDRÁTICOS

A NUESTRA ASESORA

Dra. Dora Paulina de Mata Ruiz.

Por su valiosa ayuda profesional en la orientación para la realización del presente trabajo.

A NUESTRO REVISOR

Dr. Jaime Alberto Bueso Lara.

Por su invaluable apoyo en la realización de la presente monografía, con toda mi admiración y respeto.

A NUESTRO REVISOR DE UNIDAD DE TESIS

Dr. Melvin Fabricio López.

Por su valiosa ayuda profesional en la orientación para la revisión del presente trabajo.

A LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

Alma Mater del Conocimiento Superior, principalmente por los conocimientos brindados y por permitirnos alcanzar nuestros sueños.



**FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS**
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y, el autor o autores deberá, o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y de las otras instancias competentes que así lo requiera.

Índice

Prólogo

Introducción	ii
OBJETIVOS	iv
Métodos y técnicas	v
Capítulo 1: Infertilidad.....	1
Capítulo 2: Prolactina	10
Capítulo 3: Hiperprolactinemia en mujeres	14
Capítulo 4: Enfoque terapéutico de la hiperprolactinemia en mujeres en edad reproductiva	22
Análisis.....	25
Conclusiones.....	28
Recomendaciones	30
Referencias Bibliográficas	31
Anexos	41

Prólogo

La infertilidad es una patología que afecta cada vez a más parejas a nivel mundial; gran parte de éste incremento en el número de casos, se debe a que la mujer ha ido postergando la maternidad a etapas más tardías de su desarrollo, anteponiendo su crecimiento académico, profesional y/o laboral, además de decidir mejorar su situación económica antes de decidir formar una familia.

El presente trabajo de monografía surge por el interés de las autoras Dulce María y Sharon Margoth, en buscar datos e información en cuanto a las principales causas de infertilidad en nuestro país, en donde también se está observando el fenómeno antes mencionado. A nivel de salud pública, solo el Hospital Roosevelt cuenta con una clínica especializada para el abordaje de pacientes con trastornos reproductivos, la cual orgullosamente inicié y se encuentra actualmente a mi cargo. Para la elaboración del presente trabajo, se examinaron y analizaron las estadísticas de los 7 años que tiene funcionando la clínica de fertilidad, y nos dimos cuenta que el factor endocrino-ovárico es el predominante como causa de infertilidad en las parejas que consultan, siendo la anovulación la principal patología asociada. De todas las causas de anovulación, la hiperprolactinemia, si bien no es el más incidente ni prevalente, si es muy frecuente y resuelve muy rápido con resultados favorables para la consecución pronta de embarazo, siempre y cuando se realice diagnóstico oportuno y se dé el tratamiento adecuado.

A nivel nacional son muy escasas las investigaciones en temas de fertilidad y hay muy poca información estadística de los trastornos reproductivos en nuestra población. Esto se debe en parte, a que no hay clínicas en el sector público que traten problemas de fertilidad, por lo que la mayoría de casos se abordan en los centros de reproducción, en el sector privado. En el presente trabajo de monografía, se hace una revisión general de la infertilidad, para luego centrarse en la hiperprolactinemia como causa de anovulación y por lo tanto de problemas reproductivos en algunas mujeres. Se aborda al final del trabajo el tratamiento de la hiperprolactinemia, que en la mayor parte de los casos es médico y resuelve el problema ovulatorio con la consecución de embarazo de manera espontánea en la mayoría de los casos.

En mi experiencia profesional como especialista en infertilidad, el pronóstico reproductivo de las mujeres con trastornos de ovulación como la hiperprolactinemia, es bastante favorable; por lo que es importante conocer la fisiopatología para no retrasar el tratamiento.

Dra. Paulina De Mata Ruiz

Introducción

La infertilidad se define como la imposibilidad de lograr un embarazo después de 12 meses o más de relaciones sexuales regulares sin protección. (1) Es reconocido como un problema de la salud no solamente médico sino que afecta además en el ámbito social, perjudicando del 15 al 20% de parejas en edad reproductiva, se estima que a nivel mundial existen de 60 a 80 millones de parejas que sufren este padecimiento (2).

Existen limitaciones para conocer con exactitud el número de parejas que se ven perjudicadas, observándose diferentes factores como embarazos en edades avanzadas, lo que implica condiciones fisiológicas menos favorables en la pareja, uso de anticoncepción, alto índice de enfermedades de transmisión sexual, estilos de vida no saludables y exposición a químicos. Se considera que las alteraciones ovulatorias representan del 15 al 25% de las causas de infertilidad del cual el 10% se le atribuye al fallo hipotálamo hipofisaria, el 85% a la disminución de la función hipotálamo hipofisaria y el 5% a un fallo ovárico (2).

La hiperprolactinemia condiciona una variabilidad a nivel de las neuronas del hipotálamo e hipófisis que conllevan a la disminución de la secreción de hormonas gonadotrofinas, folículo estimulante (FSH) y Luteinizante (LH) por consecuencia se impide la formación del estradiol, aumenta el nivel de andrógenos lo que perjudica el desarrollo de ovocitos (3). Se evidencia como la causa más frecuente de anovulación crónica hipofisaria, de acuerdo a la gravedad puede causar alteraciones en la fase lútea, oligovulación, anovulación y amenorrea; por lo tanto infertilidad, que afecta al 30% de mujeres que consultan por amenorrea secundaria. (4)

La hiperprolactinemia es la hipersecreción de prolactina en el sistema circulatorio. (5) Existen distintas etiologías: fisiológicas (embarazo y lactancia), iatrogénicas (medicamentos o adicciones), patologías endocrinas (Síndrome de ovario poliquístico, insuficiencia renal, alteraciones hepáticas, neoplasias endocrinas), tumorales e idiopáticas. (6) Es considerada como la patología endocrina más común del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Se ha demostrado que la variación de esta hormona tiene efecto sobre todo en mujeres en edad reproductiva, entre los 25 y 34 años. Prevalece de 10 a 90 por cada 100,000. (7) Aparece también en hombres, siendo menos habitual con una relación hombre mujer 1:10. (7)

La presencia de casos de infertilidad es distinta en diferentes regiones. (6) El valor social y cultural que se les adjudica a los hijos en la sociedad es de gran magnitud, pues el poder engendrar y crear un ser humano es de gran valor para las parejas especialmente para

las mujeres, lo que les permite desarrollar su naturaleza materna, afecto y protección es por ello que la infertilidad produce una alteración en el equilibrio biopsicosocial de la pareja, con repercusiones más importantes en la mujer, a pesar de que no es una patología letal, influye negativamente en su entorno y la sociedad provocando problemas como, estrés, un auto estima bajo, frustración entre otros. Además, el estudio de la infertilidad es complicado y que conlleva a costos altos en los servicios de salud, sin embargo, regularmente no están contemplados en los programas de atención en salud. (7)

La investigación brindará una revisión de la hiperprolactinemia, sus factores causales, manifestaciones clínicas más frecuentemente observadas y complicaciones haciendo énfasis en el vínculo que existe entre esta y la infertilidad en las mujeres en edad reproductiva, asimismo una breve descripción del enfoque terapéutico sugerido cuando la infertilidad es consecuencia de la hiperprolactinemia.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Describir la relación entre la hiperprolactinemia e infertilidad en mujeres en edad reproductiva.

Objetivos específicos:

- Identificar los factores etiológicos de la infertilidad en mujeres en edad reproductiva.
- Detallar las funciones de la prolactina en mujeres en edad fértil.
- Describir los factores etiológicos y manifestaciones clínicas de la hiperprolactinemia.
- Describir el enfoque terapéutico de la hiperprolactinemia en mujeres en edad reproductiva.

Métodos y técnicas

La infertilidad se considera un problema de salud tanto médico como social, a nivel mundial existen de 60 a 80 millones de parejas afectadas por este padecimiento. El presente trabajo expone una investigación documental de tipo monografía de compilación, con un diseño descriptivo, cuya finalidad es la revisión bibliográfica acerca de la hiperprolactinemia y su relación con la infertilidad en mujeres en edad reproductiva, identificando las causas etiológicas de la hiperprolactinemia e infertilidad en mujeres, mecanismos fisiopatológicos por los que se produce la condición, manifestaciones clínicas y abordaje terapéutico aceptado actualmente para el tratamiento.

Se utilizaron fuentes bibliográficas para la recopilación y revisión de la información, los cuales serán artículos de estudios observacionales, de casos, controles y de cohorte para la descripción de la fisiopatología, etiología y manifestaciones clínicas de la hiperprolactinemia y su relación con infertilidad en mujeres en edad reproductiva. Además de la descripción de regímenes terapéuticos aceptados actualmente para el tratamiento de la hiperprolactinemia en mujeres para lo cual se utilizará ensayos clínicos controlados, revisiones sistemáticas y metaánalisis, que hayan sido redactados en inglés o español, las fuentes deben haber sido publicadas durante los años 2018 a 2022, estudios realizados únicamente en mujeres. Las fuentes de búsqueda son revistas científicas y bibliotecas electrónicas como PubMed, UptoDate, Cochrane, Scielo, Elsevier y Google académico (Tabla 1).

Una vez se obtuvo la información de las diferentes fuentes bibliográficas, estas fueron evaluadas exhaustivamente para la selección de los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión antes descritos, organizándola en fichas bibliográficas electrónicas que ayudaron a clasificar la información y acceder a ella de una forma ágil. Posterior a la selección y evaluación adecuadas se estructuró una matriz donde se incorporó el tema, la fuente y localización de dicha información, con el fin de responder a las preguntas que se plantearon en la investigación.

Contenido temático

Capítulo 1: Infertilidad

Sumario

- **Factores etiológicos que causan infertilidad en mujeres**
 - **Cervical**
 - **Ovulatorio**
 - **Anovulación**
 - **Tubo-peritoneal**
 - **Masculino**

Se define como infertilidad a la enfermedad caracterizada por la condición de no poder establecer un embarazo clínico durante el tiempo de 12 meses de mantener relaciones sexuales regulares sin utilizar protección. La Organización Mundial de la Salud (OMS) no se refiere de forma diferente a la sub fertilidad. Mientras la esterilidad es el estado permanente de la infertilidad, notándose que es una condición irreversible de la enfermedad, o la imposibilidad de quedar embarazada a través de medios naturales. (8)

La infertilidad puede ser clasificada como primaria y secundaria. La infertilidad femenina primaria hace referencia cuando a una mujer nunca se le ha diagnosticado un embarazo clínico, cumpliendo los criterios para ser categorizado como infértil. La infertilidad fémina secundaria hace referencia a la mujer que no puede mantener el embarazo clínico, pero si ha sido diagnosticada con el embarazo. La infertilidad femenina secundaria es la más frecuente en el mundo, mayormente en las regiones donde existen las mayores tasas de aborto inseguro y atención de maternidad deficiente. Se debe de conocer que la infertilidad afecta al crecimiento o disminución de la población. (8)

Entre todos los seres vivos los humanos son los seres que presentan con mayores inconvenientes para procrearse. Se menciona que una mujer sana en edad fértil pierde dos de cada tres embriones fecundados, al ser esto comparado con otra especie es notable la ineficiencia de la reproducción. Se ha demostrado que la infertilidad provoca estrés e inestabilidad tanto individual como a la pareja influyendo negativamente. En la actualidad, en la búsqueda de buscar la causa de esta se someten a diversas pruebas para tratar la causante de esto. Al no poder ser tratada la causa y se tiene la imposibilidad de concebir la pareja deberá de hacer una reformación de los planes en conjunto para la construcción y mantenimiento de la conyugalidad. Tomando la perspectiva de la construcción social sobre el hombre y la mujer tomando el rol de la paternidad como una forma de realización en sus vidas, ya que en ellos pueden establecer un legado familiar. (9)

Siguiendo por los estigmas de la sociedad, ser madre para la mujer es un destino biológico y aporta un valor social inseparable afirmando de esa manera su feminidad. Por esto es que la infertilidad trae como consecuencia la depreciación de la mujer, por la incapacidad de cumplir con su deber, trayendo secuelas en su salud mental como lo es la ansiedad, depresión, rabia y desvalorización. (9)

1.1 Factores etiológicos que causan infertilidad en mujeres

Los factores etiológicos de la infertilidad tienden a ser distribuidos en tres grandes grupos que son el factor femenino, factor masculino y el desconocido. De igual forma siendo un tercio de factores femeninos, un tercio de factores masculinos y un tercio de factores mixtos. (9)

Se han encontrado muchas causas o factores que provocan la infertilidad. Se debe de tomar en consideración que para la creación de la vida humana es necesario el óvulo femenino llegando a la madurez, este es el aporte femenino. Luego se procede a la unión con el espermatozoide que, aportado por la parte masculina, dicho proceso se le llama fecundación. Esto al suceder se implanta a la mucosa uterina con todas las condiciones favorables mencionando moco, temperatura, entre otras, para que el proceso tenga éxito. (10)

El proceso mencionado puede ser interrumpido por diferentes condiciones las cuales no son óptimas para que se desarrolle el embarazo, como cuando una mujer está en un estado patológico como la enfermedad inflamatoria pélvica aguda, esto aumenta el riesgo de molestias en el hemiabdomen, embarazo ectópico, dolores por adherencias, patologías tubáricas, dispareunia, el piosápinx, los abscesos tubo ovárico; estas siendo secuelas de la infección adquirida, tratándose en la mayoría de los casos de forma quirúrgica. El porcentaje de infertilidad después de la enfermedad inflamatoria pélvica es importante, en el primer episodio 12% de las mujeres infértiles, después de 2 episodios se duplica dicho porcentaje y en 3 episodios el 50% puede quedar infértil. La fertilidad va disminuyendo con la edad, esto debe a varios factores como el envejecimiento ovárico, disminución de la calidad ovocitaria, aumento de enfermedades ginecológicas como no ginecológicas. (11)

El peso es un factor relevante en la infertilidad. El bajo peso, sobrepeso u obesidad son un riesgo que dificulta el embarazo. Al referirnos al sobrepeso u obesidad se asocia al exceso de tejido adiposo, es relacionado con la infertilidad por el aumento de contracciones por el exceso de leptina que se encuentra en estas pacientes. Provocando alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis. Otro factor que caracteriza a estas pacientes es la resistencia a la insulina lo que beneficia la síntesis y liberación de andrógenos ováricos en la mujer y una disminución de la globulina transportadora de hormonas sexuales, esto es perjudicante para la ovulación y disminuye la calidad del espermatozoide. Al hablar de las anomalías de tracto femenino que afectan la fertilidad, se habla de las trompas uterinas, esto especifica alteraciones estructurales.

El grupo de mujeres que se han padecido de esto son mujeres tratadas con dietilestilbestrol, fumadoras y con antecedente de enfermedades infecciosas. Las disfunciones uterinas se identifican como dolor de infertilidad y sangrado uterino irregular, una patológica que encaja con este cuadro clínico es la endometriosis, el porcentaje que presenta de infertilidad es del 30 a 50 % de mujeres con endometriosis que presenta infertilidad de difícil tratamiento. (11)

Los elementos esenciales que se han relacionado directamente con las causas de la infertilidad, son el factor cervical, factor uterino, factor ovulatorio, factor tubo-peritoneal y factor masculino. Que son afectados principalmente en las patologías explicadas anteriormente dificultando la fecundación tanto como el mantenimiento del embarazo. (12)

1.1.1 Cervical

El cuello uterino o también llamado cuello cervical es la estructura anatómica que comunica la vagina con el útero. Su medida es aproximadamente de 3 centímetros, cumple con la función de ser el conducto donde cruzan los espermatozoides para fecundar con el óvulo, este mismo es el conducto por el que nace el bebé después de mantener el embarazo sano. (13)

El moco que se encuentra en el interior del cuello uterino teniendo la función principal de; cambiar su consistencia de más espesa a más acuosa para permitir el paso de los espermatozoides en el periodo preciso de la ovulación; proteger a los espermatozoides del ambiente vaginal, selecciona a los espermatozoides más aptos. (14)

Hablando propiamente del cuello uterino, sus estructuras anatómicas histológicas y fisiológicas al momento de presentar una afección trae secuelas en la reproducción, siendo 5-10% el motivo de consulta relacionado con infertilidad. (2)

Se puede encontrar alteración tanto en el moco sin causa evidente o algún trastorno de la ovulación. (2) Se ha comprobado que cuando el moco cervical es insuficiente o su calidad no es favorable, tiene una baja probabilidad que los espermatozoides finalicen su trayectoria al óvulo. Las alteraciones del moco cervical se ven directamente afectadas por los trastornos hormonales. Por ello en la ovulación el moco cervical es líquido, facilitando el desplazamiento de los espermatozoides. Esto explica por qué si se altera el equilibrio de los estrógenos la calidad del moco es diferente cambiando su consistencia. Hablando de la consistencia siendo más espeso o menos líquido. Otros factores que afecta al moco es la toma de medicamentos o las infecciones. (14)

Al hablar de alteraciones orgánicas del cuello uterino se debe de mencionar de cáncer de cuello uterino que unas de las manifestaciones que se caracterizan con ella es la infertilidad. (13) En estudios recientes se ha comprobado que el cáncer de cuello uterino temprano puede conservar la fertilidad utilizando la cirugía conservadora puede. Siguiendo con las alteraciones orgánicas el defecto de cicatriz de cesárea; la insuficiencia cervical, es una causa común de la pérdida del segundo trimestre o parto prematuro. (13)

1.1.2 Uterino

La infertilidad por factor uterino puede ser congénita o adquirida, luego debe de ser valorada la falta completa del útero o su funcionalidad. (15) Esto alterando la reproducción de forma que disminuye la capacidad de la mujer que tiene de quedar embarazada impedir que el embrión implantado llegue a término. (16)

Las causas adquiridas relacionadas con la falta completa del útero pueden suceder después de un procedimiento quirúrgico como la histerectomía, la indicación de dicho procedimiento puede darse en endometriosis, adenomiosis, hemorragia funcional, carcinológica. (15) Si nos referimos a las causas congénitas cuando se encuentra ausencia completa del útero se da en la agenesia uterina que está relacionada con el síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, es un espectro de anomalías del conducto mülleriano caracterizado por aplasia congénita del útero y de los 2/3 en la parte superior de la vagina en mujeres que por lo demás son fenotípicamente normales y el síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos (CAIS), que es un trastorno del desarrollo sexual, caracterizado por la presencia de genitales externos femeninos en un individuo 46,XY con desarrollo testicular normal pero con testículos no descendidos y falta de respuesta a los niveles de andrógenos apropiados para la edad (16). La infertilidad por factor uterino no absoluto de forma adquirida puede suceder por adenomiosis, sinequias, síndrome de Asherman, fibromas, pólipos etc. Como causa congénita al igual se encuentran malformaciones uterinas; como el útero dismórfico. (11)

Los fibromas son los tumores benignos más frecuentes en el aparato reproductor femenino. (17) Tienden a provocar infertilidad debido que causan distorsión anatómica de la cavidad endometrial, lo que da como resultado contractilidad uterina anormal, disminuye la irrigación al endometrio, no estando en óptimas condiciones para la receptividad endometrial. (18) Pólipos endometriales disminuye la capacidad de implantación embrionaria debido a que hace poco propicio el espacio consecuente a eso termina en pérdida temprana del embarazo.

(17) La adenomiosis son tumores benignos, invade el miometrio por medio de las glándulas, estromas endometriales, su cuadro clínico se acompaña de un sangrado anormal uterino, lo que provoca un impacto negativo a la fertilidad. (17)

La endometriosis es una patología ginecológica benigna, que depende de estrógenos precisamente el estradiol, es considerada una enfermedad crónica. (19) Se identifica por las glándulas y estromas endometriales en el exterior de la cavidad uterina, en las áreas más frecuentes son el peritoneo y los ovarios. (20) También se pueden colocarse sobre los intestinos, vejiga y en el tabique recto vaginal (21). La etiología de la endometriosis se da por menstruación retrógrada; trasplantes hemáticos, linfáticos o iatrogénicos; metaplasia celómica. (22) El cuadro clínico que representa esta enfermedad es dolor pélvico e infertilidad. (23) El 10% de las mujeres en edad fértil son afectadas por esta enfermedad. (23)

1.1.3 Ovulatorio

El proceso ovulativo, juega un papel fundamental, sumamente necesario para la fecundación por lo cual merece la pena indagar en una situación de infertilidad en las familias (2). Los trastornos ovulativos son los responsables del 10 al 25% de ocurrencia de casos de infertilidad en las mujeres. A pesar de su frecuencia, esta es una de las causas de infertilidad donde se obtienen y esperan mejores resultados finales después de una intervención pues existe mayor información sobre la foliculogénesis y su control lo que proporciona mejores y adecuados regímenes terapéuticos que estimulen la ovulación. (24) Entre las diversas causas ováricas por las cuales se producen trastornos en la ovulación se pueden mencionar las anomalías ovulatorias, causadas principalmente por errores en el sistema hipotálamo-hipófisis, defectos ováricos, errores prematuros en los ovarios, imperfecciones ovulares, anomalías en el sistema tiroideo y deficiencia ovárica (25).

1.1.3.1 Anovulación

Cada mes, el aparato reproductor en las mujeres se dispone para la iniciación de un embarazo, con la expresión del período menstrual que persiste aproximadamente 28 días. (26) Los períodos están conformados por 3 fases: fase preovulatoria o también llamada folicular, ovulación y fase postovulatoria o luteínica. (27)

“Anovulación es la falta de liberación de los ovocitos por los ovarios” (25). Esta condición representa el 30% de casos de infertilidad en las mujeres, se estima que se manifiesta en un 5% de mujeres con períodos menstruales frecuentes y en la totalidad de las mujeres que persisten con periodos menstruales regulares, no regulares o ausencia de los mismos (24).

Constituye una potencial amenaza de desarrollar anomalías del sistema endocrinológico principalmente: osteoporosis, como consecuencia de concentraciones bajas de estrógeno por un período persistente; hiperplasia del endometrio a causa de concentraciones elevadas de estrógeno crónico y resistencia a insulina o patologías del aparato cardiocirculatorio, cuando la anovulación permanece por un tiempo prolongado de 6 meses o más. También se ha evidenciado cada vez más visitas a consultorios médicos de pacientes mayores de 35 años que intentan un embarazo, a pesar de que se conoce el descenso invariable de la cantidad de óvulos de los que dispone la mujer a esa edad. (25)

Para que exista una adecuada ovulación es necesario el desempeño idóneo del eje hipotálamo hipófisis ovario, pues cualquier anomalía en este, podría causar la anovulación. Existen diversos orígenes de la anovulación, como las alteraciones en el hipotálamo e hipófisis y algunas enfermedades endocrinológicas, sin embargo, actualmente se atribuyen al aumento de casos nuevos, factores como: estrés, modelos de estilo de vida donde se adoptan nuevas preferencias como los embarazos con más de 35 años, consumo de tabaco y drogas, regímenes alimentarios limitados, ejercicio físico intenso, entre otros (26). La Organización Mundial de la Salud (OMS) cataloga las alteraciones del proceso ovulatorio en 3 grupos: grupo 1, hipogonadismo hipogonadotrópico; grupo 2, normogonadotrópicas; grupo 3, hipogonadismo hipergonadotrópicas. (25) Grupo 1, se caracteriza en la deficiencia hipotálamo hipófisis o llamada también hipogonadismo hipogonadotrópico. Se manifiesta por medio de periodos menstruales poco frecuentes o ausencia del período menstrual, los trastornos se deben a la falta esporádica de gonadotropinas, falta innata de la hormona que libera gonadotropinas tal es el caso del síndrome de Kallmann, a causa de daño en la hipófisis anterior como en la enfermedad de Sheehan, otros factores asociados a este grupo son el estrés, ansiedad, ejercicios físico intenso y trastornos alimentarios. (26) El 10% de los trastornos de la ovulación pertenecen a esta clasificación. (2)

Las manifestaciones que mayormente se evidencian en el grupo 2 son períodos menstruales poco frecuentes, ausencia de los mismos, hemorragia por la disminución de la acción de hormonas ováricas en el endometrio, en este grupo se incorporan el síndrome de ovario poliquístico, patologías por hiperandrogenismo, hiperprolactinemia, hipotiroidismo que podría provocar la anovulación por el incentivo de la actividad de la hormona que libera tirotropina (25). El 85% de los trastornos relacionados a la ovulación corresponde a este grupo. En el grupo 3 las deficiencias en los ovarios son la causa de las anomalías en las pacientes, las cuales se evidencian del 4 al 5% de los trastornos de la ovulación (25). El hipogonadismo hipergonadotrópico que se distingue en la menopausia, donde los ovarios no reaccionan a

incentivo gonadotrópico por el insuficiente tejido folicular que existe, además trastornos como el síndrome de Turner y la insuficiencia de ovario temprano son también causas de esta patología del sistema endocrinológico. (26)

Existen trastornos o padecimientos relacionados con la anovulación incorporada en el grupo 1 según la OMS, como: un índice de masa corporal por debajo de 20 kg/m^2 que no está considerado dentro de los límites usualmente normales, la anorexia y bulimia que representan hasta el 30% de las causas de anovulación o ausencia de periodos menstruales, todo esto debido a que el tejido adiposo que se ve involucrado en la segregación de la leptina y se encargan de controlar en el eje central la creación del neuropéptido. Y asociado a la variación en el metabolismo y la reacción ante el estrés; anovulación relacionada con la realización de ejercicios físico severo, la causa atribuida a esto es la disminución de células adiposas, regímenes alimentarios escasos, lo que condiciona a las manifestaciones de trastornos en el periodo menstrual evidenciándose desde periodos menstruales poco frecuentes hasta ausencia de estos (26); algunas patologías que afectan varios sistemas u órganos podrían provocar además anovulación, si estas afectan el eje hipotálamo-hipófisis-ovario o directamente a las gónadas; el síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una de las patologías endocrinas mayormente presentadas en las mujeres (24). “Afecta entre un 5 - 10% de las mujeres en edad reproductiva y es el responsable de aproximadamente el 80% de la infertilidad por anovulación”. (26) Otro de los trastornos relacionados y el más frecuente del eje hipotálamo-hipófisis es la hiperprolactinemia que se evidencia con mayor frecuencia en edades de 20 a 50 años; además las anomalías en la tiroides están muy frecuentemente relacionadas con trastornos en los periodos menstruales y anovulación. (25) Los periodos menstruales poco frecuentes hasta la ausencia de estos, son las manifestaciones características del hipertiroidismo, a causa de un aumento de las hormonas Luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH) que conllevan a la disminución de las concentraciones de progesterona y ausencia de Luteinizante en medio del periodo y el hipotiroidismo, se relaciona con la obstrucción de gonadotropinas que impide la transformación de estrógenos precursores a estrógeno, lo cual conlleva a trastornos de las hormonas FSH y LH. (26)

1.1.4 Tubo - peritoneal

Las trompas de Falopio, se le da el nombre a las estructuras que comunican los ovarios del útero, es el área donde sucede la fertilización. (27) El factor tubo peritoneal se encuentra relacionado con la infertilidad por la obstrucción de dichas estructuras, impidiendo la fecundación. (28) El desplazamiento del óvulo dentro la trompa de Falopio es impedido por las

adherencias que pueden estar en las paredes de las trompas o de los ovarios. (28) Representa el 35% de las causas de infertilidad. (28)

Se relacionan con factores de riesgo que predisponen esto como las enfermedades de transmisión sexual, uso de dietilestilbestrol y fumadoras. (28) El cuadro clínico se manifiesta con dolor, infertilidad y sangrado uterino irregular. (29) Las adherencias, estenosis cicatrices y obstrucciones usualmente se forman por una infección ascendente que inicia como una infección vaginal, no es tratada llegando al útero, trompas de Falopio y cavidad abdominal. (30) Las bacterias más comunes son *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*. (31) Patologías no ginecológicas como apendicitis, diverticulitis pueden provocar obstrucción de las trompas. (30). El hidrosálpinx es cuando el líquido inflamatorio de la infección llega a obstruir el tercio distal provoca obstrucción tubárica (31).

La enfermedad inflamatoria pélvica es la etiología principal que provoca daño a las trompas de Falopio. El síndrome de Fitz-Hugh-Curtis o perihepatitis es la manifestación extra pélvica, provocando inflamación de la cápsula y el peritoneo hepático. (32)

La histerosalpingografía es el estándar de oro para el diagnóstico de la enfermedad tubárica. Permite observar la morfología, el trayecto y la permeabilidad de las mismas de la cavidad uterina y las trompas. (32, 33)

1.1.5 Masculino

El factor masculino siempre se debe a la alteración cuantitativa o cualitativa de los niveles seminales, esto quiere decir que existe una baja producción de espermatozoides o existe algún tipo de bloqueo que no permite el desplazamiento de los mismos. (34) Puede ser causada por diversas causas estas deben de ser identificadas según la ubicación de la afección como testiculares y postesticulares. (35) Estas patologías masculinas ocurren en el 35% de las parejas infértiles. (36)

Las patologías testiculares relacionadas a la infertilidad son varicocele, criptorquidia, orquitis, insuficiencia testicular y síndrome de Klinefelter. En las patologías postesticulares encontramos la disfunción testicular, azoospermia obstructiva. (35)

El varicocele es la causa más frecuente de infertilidad masculina, siendo las principales causas con corrección quirúrgica para hombres. Esta patología consiste en la dilatación del plexo venoso del testículo por aumento de temperatura, esta causa graves consecuencias en la formación de los espermatozoides causando oligospermia o azoospermia. (35)

Describiremos de forma general las alteraciones testiculares causantes de infertilidad. La criptorquidia es la malformación congénita más frecuente de los genitales externos masculinos. Esta abarca las siguientes patologías; testículos no descendidos congénitos; testículo realmente ausente o anorquia, testículo ectópico; testículos no descendidos adquiridos y testículos en ascensor. (36) Otra afección testicular es la orquitis, esta es la inflamación testicular secundaria a una infección, puede ser unilateral o bilateral. (37) Cuando se habla de la insuficiencia testicular puede ser congénita, adquirida o mixta, esta es por la incapacidad de formación de espermatozoides o liberación de hormonas masculinas, esta es conocida también como hipogonadismo masculino. (36) El síndrome de Klinefelter es la anomalía cromosómica más reciente nacidos varones. Se caracteriza por el cariotipo 47 XXY. El cuadro clínico se identifica por presentar testículos pequeños, ginecomastia, azoospermia, gonadotropinas elevadas y testosterona baja (38).

Al hablar de las afecciones posttesticulares puede deberse a disfunción sexual, esta se define como la incapacidad para realizar el acto sexual. La disfunción sexual puede ser causada por alteraciones en la eyaculación o incapacidad de mantener una erección. (38) La azoospermia obstructiva definida como la ausencia de espermatozoides por obstrucción del conducto seminal puede tener un origen congénito o adquirido. La obstrucción puede ser a varios niveles desde el epidídimo, conductos deferentes o de los conductos eyaculadores. (39)

Capítulo 2: Prolactina

Sumario

- **Prolactina**
 - **Funciones de la prolactina**
 - **Regulación de la prolactina**

La prolactina (PRL) es la hormona encargada de la síntesis y secreción de lactosa. Es responsable del crecimiento de las mamas, sobre el pectoral mayor en el área del tórax anterior (40). Es una partícula muy pequeña fundamentalmente formada por átomos de carbono, hidrógeno y oxígeno, con un peso de 23 kilodalton (kDa), conformada por 199 aminoácidos compilado en el cromosoma 6. Se ha evidenciado que el 50% de aminoácidos se integra en α -hélices y lo demás en bucles. La hormona puede ejercer acción de estímulo o inhibición sobre si misma o sobre algunas células del entorno. Se manifiesta mayormente en el tejido glandular, alveolar y lobulillar de la mama, cada una de las mamas está organizada por lóbulos y cada uno de estos posee unos canales galactóforos que finalizan en el pezón (41). Existen variaciones de la hormona, se mencionan cuatro. “PRL «pequeña» de 23 kDa, PRL glucosilada de 25 kDa, PRL «grande» o big PRL de 50 kDa y la PRL «grande-grande» o big-big de 200 kDa; la PRL fisiológicamente activa es la de 23 kDa” (41). Existen ocasiones donde la hormona aumenta hasta diez veces más las concentraciones en el plasma como sucede durante la etapa de amamantamiento sin embargo en el período de post parto estas concentraciones vuelven a sus valores normales, en una mujer en edad reproductiva se establece entre 1.2 a 19.5 ng por ml como intervalo de referencia de concentraciones normales de prolactina (42).

La prolactina se produce y segrega en la hipófisis anterior, en la sección ventricular lateral se encuentran las células donde se localiza y produce la prolactina, llamadas lactótropas o lactótrofas, el tamaño de estas se eleva según los requerimientos durante el período de amamantamiento, pero además también se elabora en otros tejidos, no solamente en la hipófisis como células grasas, en la piel, glándulas mamarias, en el útero y algunas células del aparato inmunológico, en el cerebro y otras más (43). Se ha descubierto recientemente que el hipotálamo tiene la facultad de producir por el mismo la hormona, pues se ha evidenciado prolactina que circula después de la extirpación de la hipófisis, aunque menor concentración de lo que normalmente es aceptado (42). Además esta hormona es perteneciente al grupo de hormonas del lactógeno placentario y hormona del crecimiento con quienes tienen características comunes como su organización estructural y funciones (5).

El sistema hipotálamo-hipófisis es el responsable de lograr la armonía entre las hormonas que se elaboran en el hipotálamo llegan a la hipófisis y se segregan en la porción de la adenohipófisis para que de esta manera puedan descargarse al sistema circulatorio por

medio de la neurohipófisis lo cual es posible mediante las interacciones vascular y nerviosa porta– hipófisis anteriormente y la interacción nerviosa entre el haz del hipotálamo y la hipófisis posteriormente. (44)

Se sintetiza mediante un modelo de segregación de manera intermitente, entre 4 y 14 en 24 horas, el tiempo que posee en perder la mitad de su actividad es de entre 15 y 20 minutos, su duración máxima de acción es en el rango de 67 a 76 minutos a intermedios de 93 a 95 minutos. Regularmente el 50% de la elaboración en 24 horas se realiza a lo largo de la etapa del sueño, con un máximo de segregación en la madrugada, aproximadamente de las 2 a las 5 horas. En el periodo anterior a la llegada de la menopausia disminuye esta concentración. Existen diversos lugares en el cuerpo donde se localiza PRL como fluido amniótico, cefalorraquídeo, folicular, leche materna y sangre (6). En la etapa de gestación la prolactina se encuentra mayoritariamente en la decidua, que básicamente es el endometrio del útero en la etapa gestacional en las mujeres, esta capa funcional del endometrio da lugar a la porción materna de la placenta, aquí la prolactina se encarga de mantener el embarazo, controlando la síntesis de citoquinas inflamatorias como la interleucina 6, es por esto que se dice que conlleva parte fundamental de la procreación del ser humana. (43)

2.1 Funciones de la prolactina

La prolactina cumple biológicamente con diversas labores en el cuerpo humano, las cuales se han incorporado en 5 esferas: reproductivas, reguladoras de la homeostasis del cuerpo, crecimiento y desarrollo, transformación de grasas y carbohidratos y regulación del sistema inmunológico (6).

Desempeñan una función valiosa en la procreación y reproducción humana, desde el proceso de implantación, desarrollo y conservación de un embarazo hasta el crecimiento de las mamas y el amamantamiento, por ello en esta sección del capítulo se describen estas funciones para el desarrollo y fundamento del tema (41).

Durante el proceso de gestación la prolactina es la responsable de la preservación del mismo mediante la segregación, síntesis y regulación de progesterona y elevar el tamaño de las células del cuerpo lúteo, esto lo realiza mediante dos formas, impidiendo la labor de la enzima 20 α hidroxiesteroide deshidrogenasa, además de la incitación de la producción de Luteinizante, de las dos maneras se llega al aumento de las células en el cuerpo lúteo, que como se menciona cumple la función de preservación del embarazo (42). Este es fabricado durante la fase lútea que es el período de tiempo entre la fase ovulativa y la instauración de un embarazo o el comienzo del período menstrual (40).

En cuanto al proceso de amamantamiento la prolactina tiene la función del crecimiento y maduración de las glándulas mamarias, la producción de leche que es también nombrada lactogénesis y la segregación y mantenimiento de la leche materna, además en unión con otras hormonas como la progesterona y lactógeno de la placenta son los responsables de la distinción y especialización en el funcionamiento de los alvéolos y lóbulos de las mamas, los estrógenos también se encargan del desarrollo del tejido primordial de las glándulas mamarias. Otra de las funciones de la prolactina es su relación con la conducta o actitud maternal, que es el proceso que tiene como objetivo cuidar y nutrir a su progenie a través de diferentes patrones conductuales dirigidos a la supervivencia de su cría. En investigaciones actuales, se ha evidenciado que la prolactina solitariamente no realiza esta función, sin embargo, si aminora la aparición de este. Se ha establecido que uno de los factores importantes para la aparición de la conducta maternal es la relación de la madre e hijo. En estudios realizados con animales también se ha demostrado que es indispensable que la zona pre óptica medial tiene que funcionar de una manera adecuada para la aparición del comportamiento maternal (42).

2.2 Regulación de la prolactina

El control de la segregación de la prolactina se trata sobre todo de suprimir y se realiza mayormente mediante el sistema dopaminérgico del hipotálamo (5). A este tipo de relación se le denomina “retroalimentación de asa corta” indispensable en el control y regulación de la prolactina (45). Existen diversos excitadores fisiológicos que controlan la segregación de la prolactina como estrés, estrógenos y el acto de mamar (cuando el bebé succiona el pezón durante el amamantamiento), los cuales se transmiten hasta el hipotálamo, produce elementos que liberan a la prolactina y otros que la suprimen. Entre los que estimulan la elaboración de la prolactina se encuentran: serotonina, oxitocina, péptido intestinal vasoactivo y la hormona liberadora de tirotropina, por otro lado, algunos de los supresores de la prolactina son la dopamina el ácido gama amino butírico (GABA) y el péptido asociado a hormonas que liberan gonadotropina (GAP) (42).

De los elementos que excitan en el control de la prolactina, se ha establecido que la serotonina forma parte del control de la conducta maternal, según investigaciones recientes, se evidencian dos teorías, una estima que este factor excitador eleva la prolactina en el plasma y la otra que el bloqueo de los receptores 5-hidroxitriptamina (5-HT) tienden a una baja en la segregación de la prolactina (45). Dentro del grupo de los excitadores de prolactina también se describe la oxitocina, elaborada en el hipotálamo, específicamente en la zona para ventricular y núcleo supra óptico. En la mujer no lactante la oxitocina incentiva la producción de prolactina y

esta obstaculiza la segregación de oxitocina, pero en el período de amamantamiento, la prolactina se utiliza en la producción de leche y entonces la oxitocina juega un papel fundamental, ya sea mediante el estímulo producido al jalar el pezón durante el proceso de amamantar o mediante el control entre la segregación de las dos hormonas, prolactina y oxitocina (5). Se incluye además a la hormona encargada de liberar tirotropina (TRH), la cual se produce en el hipotálamo, en el área del centro para ventricular, viaja por medio del tallo de la hipófisis para llegar a la zona anterior hipofisaria, es aquí donde ejerce la función en los receptores que se encuentran en los lactótrofos, lo que finaliza en la provocación de la segregación de la prolactina, es por ello que a la TRH se le atribuye un papel fundamental en el estímulo de la prolactina, es importante además mencionar que esta puede elevar la segregación de prolactina solamente si las concentraciones de la hormona dopamina son muy bajas o nulas. El péptido intestinal vasoactivo igualmente es reconocido como uno de los factores que excitan la segregación de prolactina, se conoce que esta hormona es elaborada también en el hipotálamo particularmente en los lactótrofos, esta hormona tiene la capacidad de realizar su acción sobre células que están a su alrededor o sobre su propia superficie celular (42).

Hoy en día, se estima que la dopamina es el elemento supresor más frecuente, este se encuentra en los lactótrofos en la zona de la hipófisis. Se han establecido 4 rutas de la dopamina en el cerebro: nigro estriada, tubero infundíbulo, meso cortical y meso límbica. Otro de los supresores esenciales en el control de la prolactina es el GABA, mediante dos rutas: en la zona medio basal del hipotálamo hasta la porción anterior de la hipófisis, también realizan el control a través del núcleo arqueado y zona peri ventricular, hacia la zona intermedia de la hipófisis (5). Asimismo, existen otros elementos que ayudan en la segregación de la prolactina como vitamina D, glucocorticoides, progesterona, estrógeno, histamina, de estos cabe resaltar a los estrógenos que cumplen una función muy importante sobre la procreación, pues en ocasiones como el embarazo y lactancia aumenta sus niveles en el torrente circulatorio lo cual produce una elevación de la prolactina y además causan desarrollo en las células que elaboran la prolactina (42).

Capítulo 3: Hiperprolactinemia en mujeres

Sumario

- **Factores etiológicos de hiperprolactinemia**
 - Fisiológicas
 - Iatrogénicas
 - Tumorales
 - Idiopáticas
- **Manifestaciones clínicas de hiperprolactinemia en mujeres**

La hiperprolactinemia se define como cualquier situación en la que los niveles circulantes de prolactina son más altos. Tomando niveles mayores de 20-25 ng/ml (420-500 mUI/l) ya son considerados patológicos. (46) Se debe de remarcar que es enfermedad endocrina más frecuente dentro de eje hipotálamo-hipófisis-ovario, puede ser causada también por diversos fármacos. Su cuadro clínico presenta galactorrea, osteoporosis y diversos trastornos del ciclo menstrual, específicamente amenorrea, anovulación. Este último es el que da como resultando infertilidad secundaria, en la mayoría de los casos tiene efectos a largo plazo en las pacientes. La causa del porqué afecta directamente a la menstruación y la ovulación es porque estos procesos solo pueden ocurrir ocasionalmente antes de la caída de la elevación basal niveles de prolactina, por lo que en la condición de esta enfermedad los niveles aumentados de prolactina evitan que ocurra dichos procesos (15).

Siendo la infertilidad un problema reconocido dentro de la pareja y médico social afectando la salud reproductiva, esto a nivel mundial. La hiperprolactinemia se encuentra en el 15 - 20% de mujeres que estudian su causa de infertilidad. El aumento de esta hormona predomina en mujeres entre los 25 y los 34 años (47).

La infertilidad de la pareja se ha reconocido como un problema médico-social de la salud reproductiva a nivel mundial. Se han mencionado anteriormente los factores de la infertilidad, la hiperprolactinemia estaría englobada en el factor ovulatorio, ya que se observa una ovulación defectuosa y una disminución de la fertilidad (46).

3.1 Factores etiológicos de la hiperprolactinemia en mujeres

Anteriormente se ha explicado que la prolactina es sintetizada en la adenohipófisis, cuando hay mayor síntesis de esta hormona se le denomina hiperprolactinemia.

Las causas de hiperprolactinemia pueden deberse a diferentes causas las cuales son: fisiológicas, la más frecuente de encontrar, idiopática, endocrinas, tumoral, iatrogénica. Se

describirán a continuación. (5) Para poder distinguir dichas causas se debe de valorar las concentraciones encontradas como de menores de 100 ng/mL se asociará a causas fisiológicas o enfermedades sistémicas y en caso ser mayores de 100 ng/mL debe de descartar que la causa sean tumores hipofisarios (48).

3.1.1 Fisiológicas

Para comprender la hiperprolactinemia fisiológica se debe de recordar que se regula de forma inhibitoria por la dopamina, estimulada por la hormona liberadora de tirotropina, succión del pezón y estrés. El propósito de la prolactina es la lactancia y el desarrollo de la mama por lo que se encuentra en mayor concentración en el embarazo y la lactancia (48).

La regulación de su secreción es fundamentalmente inhibitoria por parte de la dopamina, aunque también estimuladora por la TRH (hormona liberadora de tirotropina), succión del pezón y estrés entre otros. Su función principal es la lactancia y el correcto desarrollo de la mama. (49) Cuando ocurre interrupción del embarazo por aborto o la interrupción de la lactancia es necesario descartar la hiperprolactinemia para descartar alguna causa patológica. (7)

3.1.2 Iatrogénicas

La causa más común de hiperprolactinemia no tumoral es la que es provocada por fármacos como los antipsicóticos, antihipertensivos de los canales de calcio, antidepresivos, antieméticos como metoclopramida. Estos medicamentos pueden producir hiperprolactinemia mayores de 100 ng/mL. (8)

Los antipsicóticos la mayoría actúa bloqueando de los receptores D2 de la dopamina, lo que conlleva la pérdida de la acción inhibitoria dopaminérgico sobre las células lactótropas y finalmente a un aumento de la prolactina en sangre y las alteraciones que esto provoca. (49) Se debe dirigir el interrogatorio a descartar cualquiera de estos medicamentos que se da a continuación en conjunto de su mecanismo de acción (50). Los medicamentos que interfieren con la síntesis de dopamina como alfa-metildopa; los fármacos que participan en la depleción de la dopamina se puede mencionar la reserpina; los medicamentos que inhiben la liberación de dopamina por ejemplo los opiáceos; también los medicamentos que bloquean el receptor de dopamina como fenotiazinas, butirofenonas, benzodiazepinas, metoclopramida, domperidona y sulpirida. Los fármacos que bloquean la fijación del receptor H2 se pueden mencionar cimetidina, ranitidina, difenhidramina; antihipertensivos de los que pertenecen al grupo de bloqueadores de los canales de calcio como verapamilo (51). Existen medicamentos que cuentan con un mecanismo desconocido o mixto los cuales son antidepresivos tricíclicos,

derivados de la papaverina, estrógenos. Entre los antipsicóticos, los más frecuentes involucrados son el haloperidol, las fenotiazinas y la risperidona, mientras que los fármacos tricíclicos fueron los principales entre los antidepresivos. (8)

3.1.3 Patológicas- endocrinas

Las enfermedades endocrinas más frecuentes son causa de hiperprolactinemia como el hipotiroidismo primario, asociado a la hiperprolactinemia leve revierte al normalizar la función tiroidea. En las estadísticas se demuestra que hasta el 30% que presentan síndrome de ovario poliquístico presentan leves elevaciones de prolactina. (52)

El hipotiroidismo es la patología que se da por el aumento de la hormona liberadora de tirotropina, su función es estimular la glándula hipofisaria a la secreción de la hormona estimulante de la tiroides y prolactina (53). Se encuentra en 2- 4% de las mujeres con infertilidad. (52) La hiperprolactinemia ejerce un efecto directo en la fertilidad ya que se ve afectada la función ovárica. (54) Esto debido por la anovulatorio, un defecto en la fase lútea, desregulación de hormonas sexuales, y la que nos enfocamos en esta investigación los niveles altos de prolactina (55). Al ser una causa frecuente de infertilidad se han estudiado las formas de corregir la fertilidad por medio de la restauración de niveles apropiados de hormona tiroidea. (53).

En las pacientes que se están estudiando por un síndrome de ovario poliquístico, se debe de descartar si se ve acompañado de hiperprolactinemia, esto debido a que la tercera parte de las pacientes se acompañan con esa patología, por lo que es asociado a esta patología (56). El síndrome de ovario poliquístico es la patología endocrina ginecológica más común. Esta es la causa de hasta el 80% de la infertilidad por anovulación. (57)

La oligomenorrea o amenorrea del síndrome de ovario poliquístico, empieza con la menarquia. (56) Los mecanismos que se relacionan con la infertilidad en el síndrome de ovario poliquístico son bases genéticas, hiperandrogenismo, alteraciones metabólicas, alteraciones tempranas del desarrollo folicular, inflamación crónica, competencia/calidad ovocitaria, aborto recurrente y la del mecanismo que se enfoca la literatura en factores endocrinos. (58) Los factores endocrinos, medios ambientales también pueden alterar la regulación del eje hipotálamo-hipófisis. Porque el síndrome de ovario poliquístico es relacionado al estado de hiperprolactinemia en la mujer, se encuentra también un estado hiperestrogénico propicio para estimular los lactótrópos hipofisario, aumentando la síntesis de la prolactina. (56)

En la insuficiencia renal crónica es común encontrar a los pacientes con hiperprolactinemia, observando que el 30 al 65% de los casos tienen este cuadro clínico. La

causa se debe a que se encuentra la disminución en la eliminación renal. Otras literaturas sugieren que se debe al aumento en la secreción hipofisaria por estímulo no identificado. Se puede observar la regresión de hiperprolactinemia con regresión del trasplante renal o administración de vitamina D (58). En la insuficiencia hepática puede estar relacionada por hiperprolactinemia el factor por el cual se ve relacionado es que el paciente se encuentra en un estado de hiperestrogenismo. (7)

3.1.4 Idiopáticas

Se conoce que la producción aumentada de prolactina es una de las anomalías más comunes del sistema neuro endocrinológico, lo cual puede originarse de distintas formas algunas patológicas y otras fisiológicas. Regularmente se agrupan según las concentraciones de la hormona, encontradas en el plasma como: leve si estas se encuentran entre 25 y 50 nano gramos (ng) por ml; moderado si persisten entre 50 y 100 ng por ml y cuando supera los 100 ng por ml se dice que se encuentra en hiperprolactinemia severa (59).

Las afecciones más frecuentes en las consultas de pacientes con sospecha de hiperprolactinemia son trastornos en el período menstrual, como disminución o ausencia del mismo, galactorrea, descenso del libido e infertilidad, entre otras dependiendo del origen de la patología. Por lo cual deben realizarse las pruebas necesarias para el diagnóstico correcto, mediante la vena punción sin estrés, para conocer el nivel de la hormona en el plasma además de estudios complementarios como resonancia magnética u otros si fuera indispensable para determinar la causa (60).

Para la realización de un acertado diagnóstico se debe realizar una anamnesis detallada, haciendo énfasis en los síntomas característicos de las pacientes, pues con estos datos se podría descartar algunas de las causas más frecuentes de la elevación de la prolactina sérica y no gastar el tiempo y los recursos realizando estudios innecesarios cuyos resultados no ayuden en el correcto diagnóstico sino generen confusión al momento de establecer el origen de la hiperprolactinemia (61).

Después de realizar el descarte de las causas fisiológicas y patológicas de los niveles aumentados de la prolactina en la paciente, o por la evidencia accidental, en caso de no presentar ningún síntoma, debe considerarse la posibilidad de la existencia de tumores como macro prolactinemia u otras lesiones de la hipófisis. Si posterior a la realización de todos los estudios no se logra establecer ninguna patología, tumor o anomalía, lesión u otra a nivel hipofisario y además ya se ha descartado la posibilidad de que el origen del aumento de la prolactina sea fisiológico, se dice que la hiperprolactinemia se categoriza como idiopática (59).

Se establece que alrededor del 40% de las pacientes con niveles altos de prolactina catalogados en nivel moderado (50 a 100 ng por ml), no se logra identificar el origen de esta elevada producción y segregación de prolactina por lo que se clasifica como una causa idiopática (60).

Otra de las formas de catalogar esta causa de elevación de la prolactina ha sido el determinar dos veces seguidas elevados niveles de prolactina en pacientes que no presentan ningún síntoma o en controles realizados a las pacientes que presentan síntomas y se evidencian concentraciones plasmáticas arriba de 25 ng por mililitro, sin sobrepasar el estrés al momento de la toma de la muestra y además habiendo descartado mediante una resonancia magnética la existencia de prolactinomas. Asimismo, se ha demostrado en algunos estudios que se puede considerar la posibilidad de que exista una micro prolactinoma que no se haya descubierto en la resonancia magnética (61). También es importante mencionar que se ha descrito que regularmente las pacientes con un aumento de prolactina de etiología idiopática presentan hasta en un 30% de estabilización natural de las concentraciones de la hormona en el plasma (6).

3.1.5 Tumorales

Entre las causas en las que se clasifica el aumento sérico de prolactina o hiperprolactinemia están las tumorales. Se determina que el origen más común del aumento de esta hormona son: el embarazo, algunos medicamentos, anomalías del sistema hipotálamo hipófisis, y tumores que producen prolactina (4).

Los adenomas de la hipófisis son proliferaciones celulares, que provienen del tejido parenquimatoso de la zona anterior de la glándula hipófisis, estas son consideradas benignas (62), se definen como una especie irregular de tumores del aparato nervioso central, se estima que afectan al 16.7% de las personas generalmente, unas 130 a 230 por cada 100 mil (63). Se estima que pertenecen al 15% de los tumores intra craneales (62). Con respecto al sexo femenino o masculino, su aparición no es muy variada, sin embargo, es más comúnmente encontrado de los 40 a 60 años de edad, la mayoría son de origen espontáneo, en un 95%, solo un 5% se considera relacionado a síndromes neoplásicos de familia. (62)

Estos tumores de la hipófisis son considerados los responsables de hasta el 50% del origen de la hiperprolactinemia, específicamente los prolactinomas (64). Que representan el 40% de tumores en general localizados en la glándula hipófisis, es por ello que se dice son los más frecuentes (65). Actualmente se conocen distintas formas de clasificar los tumores hipofisarios, los más comúnmente utilizados son: por el tamaño y por su función. Por su

tamaño, estos se catalogan en: micro adenomas, cuando estos son menores o igual a 10 milímetros en su diámetro; macro adenomas, si su medida es 10 milímetros o más; cuando miden más de cuatro centímetros estos se denominan adenoma gigante. De acuerdo con la funcionalidad estos pueden ser no funcionantes y funcionantes (62). Entre los adenomas funcionantes se encuentran: prolactinomas, tumores corticotropos, somatotropos, tiotropos, entre otros. Asimismo se mencionan entre los no funcionantes: gonadotropos, no gonadotropos y silentes (62).

Las prolactinomas son responsables del 25 hasta el 30% de los adenomas de la hipófisis clasificados como funcionantes, considerados como antes se menciona, el origen más común del aumento de la prolactina a nivel sérico (7). Se ha determinado que hasta el 70% de estos tumores aparecen en pacientes de sexo femenino de los cuales hasta el 90% de los detectados son clasificados como micro prolactinomas localizados en la zona selar (66). Lo que conduce a que los síntomas más frecuentes sean anomalías en el período menstrual e infertilidad, secreción de leche cuando no se está en el período de lactancia, sin embargo se ha determinado que en los pacientes de sexo masculino aparecen mayormente macro prolactinomas hasta en un 80%, debido a ello, las afecciones por las que consultan son consecuencias del tamaño de la masa como anomalías visuales, dolores intensos de cabeza, disminución o ausencia del libido, además se caracterizan por un desarrollo y diseminación acelerada (64). En pacientes de los dos sexos, femenino y masculino, son comunes las manifestaciones del hipogonadismo hipogonadotrópico: infertilidad, disminución del tejido óseo y de la libido (66). Estructuralmente poseen una cápsula que divide las células de la hipófisis sana y la proliferación de células correspondientes al tumor (64).

Algunas de las consecuencias que se presentan con mayor frecuencia son: osteoporosis, como consecuencia de los niveles elevados de prolactina, se disminuyen las concentraciones de estrógeno y testosterona, lo cual lleva a la aparición de la disminución del tejido óseo; en la etapa de gestación las concentraciones altas de estrógeno podrían aumentar el tamaño del tumor y presentarse la sintomatología consecuente a esto como cefaleas, alteraciones visuales o ausencia de la vista, además la presión que puede llegar a ejercer si el tamaño es muy grande puede causar anomalías en la segregación y función de algunas otras hormonas lo que desarrollaría otras patologías asociadas (67). Las tasas de muerte a consecuencia de las prolactinomas no son tan altas, sin embargo, puede provocar lesiones y consecuencias persistentes (68). Asimismo, la evolución y pronóstico son buenos, aunque precisa del tratamiento y manejo oportuno que se les aplique, considerando también las

consecuencias en el control de otras hormonas al adquirir los medicamentos, por lo cual es necesario el seguimiento detallado en los pacientes (62).

De los tumores funcionantes, los somatotropos son los responsables del 10 hasta el 15% de los tumores de la hipófisis en general, las consecuencias de la presentación de este tipo de neoplasia es gigantismo y acromegalia, sin embargo, estos son de diagnóstico, regularmente a los 40 o 50 años de edad y no varía su aparición por el sexo (64). En esta clasificación también se incluyen los tumores corticotropos, que representan de igual manera del 10 hasta el 15% de los tumores de la hipófisis, estos se encuentran mayoritariamente en pacientes de sexo femenino, las consecuencias que conlleva suelen ser síndrome de Cushing como causa de un aumento de la hormona adrenocorticotropa (69). También se describen los tumores tiotropos, que representan el 1% de todos los tumores hipofisarios, que se manifiestan regularmente como macro adenomas, los cuales en su mayoría son intrusivos en la zona que afectan, generalmente provocan hipertiroidismo debido a la producción elevada de hormona estimulante del tiroides por la presión que puede ejercer la masa sobre esta zona, aparecen en cualquier momento de la vida e indistintamente al sexo de la persona afectada (70).

3.2 Manifestaciones clínicas de hiperprolactinemia en mujeres

Para la realización correcta del diagnóstico de hiperprolactinemia, es necesario hacer énfasis en la anamnesis detallada, obteniendo toda la información que el paciente pueda brindar y ayude al acertado diagnóstico y esto nos lleve al manejo terapéutico correcto y oportuno (71). Los signos y síntomas que regularmente son encontrados o manifestados por los pacientes relacionados con el aumento de las concentraciones de prolactina sérica son: en los hombres, se presenta ausencia o descenso de libido, alteraciones en la erección, infertilidad; en las pacientes femeninas se caracteriza por trastornos en el período menstrual como menstruaciones poco frecuentes, con ciclos que duran más de 45 días, o la ausencia de la menstruación hasta en un 90%, se puede presentar además salida de leche por los pezones, cuando no se está en período post parto o lactancia hasta en el 56% (25). Asimismo infertilidad a causa de anovulación crónica hasta en un 80% de los casos (69). Si el aumento de la prolactina en plasma es de origen tumoral, por un adenoma o prolactinoma las manifestaciones clínicas serán el resultado de la ubicación y el tamaño del tumor, pues si son consecuencia del tamaño provocarán síntomas de compresión como dolores intensos de cabeza y anomalías visuales y hasta ausencia de la misma (7).

La aparición de los síntomas es distinta a lo largo de los años, del sexo de la persona con la patología, del tamaño y ubicación del tumor si fuera el caso y de la persistencia de los niveles elevados de la prolactina (67). Por ejemplo en la etapa después de la menopausia, los

síntomas se relacionan con el sistema neurológico, se caracteriza por la presencia de anomalías en la vista, en la edad reproductiva las pacientes presentan mayormente anomalías en el periodo menstrual y por lo tanto trastornos de la fertilidad, secreción de leche en los pezones sin estar en periodo de lactancia, también es característica la presencia de resequedad en la vagina, dolor al momento del coito, ausencia o descenso de libido lo que confirma la deficiencia de estrógeno. En la etapa antes de la menopausia, es frecuente que a las pacientes con un elevado nivel de prolactina se les detecte micro adenomas, en el 50% de estos casos las pacientes sufren intensos dolores de cabeza y trastornos visuales. Además, es muy importante tomar en cuenta que los pacientes ya sea hombre o mujer al presentar una hiperprolactinemia persistente tienen mayor riesgo de padecer osteoporosis, a causa de la disminución del tejido óseo, sin embargo, en las mujeres se ha evidenciado una mayor resorción del tejido óseo (67).

Capítulo 4: Enfoque terapéutico de la hiperprolactinemia en mujeres en edad reproductiva

Sumario

- **Enfoque terapéutico de la hiperprolactinemia en mujeres en edad productiva**

Para el establecimiento de un adecuado tratamiento para la resolución o mejora de la elevada concentración de la prolactina en el plasma de las pacientes, es indispensable tomar en cuenta las manifestaciones clínicas que se presentan, el anhelo de procreación, después de descartar además la existencia de tumores de la glándula hipófisis (72). Asimismo es fundamental especificar que los niveles elevados de prolactina de origen funcional se tratan de manera distinta, tal fuera el caso de las pacientes que desean embarazarse o estén siendo afectadas por síntomas severos. Igualmente se sabe que si las concentraciones elevadas de la hormona prolactina son de origen medicamentosas, la opción recomendada es la suspensión de estos medicamentos con el seguimiento adecuado. Si después de descartar todos estos posibles orígenes de la elevación de prolactina, no se obtiene un diagnóstico concreto lo mejor es la realización de otras pruebas complementarias como la resonancia magnética por sospecha de tumores en la hipófisis (25).

Además es esencial tener presente que en las pacientes con alguna patología sistémica de base como la falla renal, el manejo del tratamiento no debería ser solamente la aplicación de una diálisis para regular las concentraciones de prolactina en el plasma, pues se sabe que el origen de la alteración en la concentración de la prolactina es atribuido al control a nivel central, además del descenso o ausencia del aclaramiento renal, por lo tanto en casos extremos se debe tomar como posible opción un trasplante de riñón (5).

En el caso de las pacientes con trastornos del periodo menstrual, para la regulación de los periodos se utilizan fármacos agonistas del neurotransmisor dopamina como primera opción de tratamiento (5). De igual forma estos fármacos son considerados la primera elección para el manejo terapéutico en los casos de concentraciones elevadas de prolactina en general e indispensables en el manejo de pacientes con detección de prolactinomas como causa de la hiperprolactinemia (25).

Sin embargo, si al momento del diagnóstico se encuentra que la causa es algún tumor en la hipófisis, la finalidad del plan terapéutico se establece de la manera siguiente: regular y controlar las concentraciones de prolactina plasmática, disminución del tumor y recuperar la

acción de las gónadas y la fecundidad (71). Como primera alternativa de tratamiento como se menciona anteriormente se encuentran los fármacos agonistas de la dopamina, tras la evidencia encontrada de la función importante que tiene la dopamina en el control de la segregación de la prolactina, aunque también cabe mencionar otras de las opciones de tratamiento como la cirugía y la terapia con radiación que aunque no son consideradas de primera elección también son utilizadas en caso las pacientes lo ameriten según la evaluación integral de cada una de ellas (5). El mecanismo de acción de los agonistas de la dopamina es mediante la adherencia de estos a los receptores D2 en la adenohipófisis lo cual provoca una disminución en la producción de prolactina como consecuencia se obtiene además la reducción del tumor, regularmente la acción se evidencia a partir de los tres y seis meses de comenzar con el tratamiento, sin embargo se ha observado que sí existe una pausa súbita de los medicamentos, se da una elevación muy alta y rápida de los niveles de prolactina y por lo tanto el tumor de la hipófisis también crecerá (25).

Actualmente los fármacos aceptados y más utilizados en la hiperprolactinemia son la carbegolina y bromocriptina, estos deben ser suministrados a las pacientes considerando los efectos secundarios, riesgos y disposición que pueda tenerse (5).

La carbegolina es un agonista de receptores D2 selectivo, la dosis recomendada con la que se inicia es 0.25 a 3 miligramos cada semana, luego va en aumento hasta tener la respuesta deseada en los niveles séricos de prolactina, se ha establecido que este fármaco disminuye hasta en 91% el tamaño en caso de microprolactinomas y hasta un 77% en los macroprolactinomas. La bromocriptina es procedente sintético de la ergotamina, la dosis recomendada es de 1.25 miligramos cada noche inicialmente y de igual forma se puede ir elevando esta dosis hasta obtener los resultados objetivo, los efectos en cuanto a la regulación de los niveles de prolactina se han observado hasta en un 80% en caso de la presencia de microprolactinomas y en un 70% en macroprolactinomas. Una de las ventajas de la bromocriptina es su aplicación intravaginal, sin embargo se observa la mayor frecuencia de utilización de carbegolina por su menor evidencia de consecuencias negativas en el aparato gastro intestinal y su menor tiempo requerido en las dosis (una vez por semana), no obstante es importante resaltar que existe una minoría (10 al 15%) de pacientes que con la carbegolina no se obtiene la regulación de los niveles de prolactina esperados y se convierten en resistentes a los fármacos (5).

Algunas de las reacciones colaterales más frecuentes que producen los fármacos agonistas del neurotransmisor dopamina son: vómitos, asco o repulsión, cansancio, dolor de cabeza, nariz taponada, presión arterial baja dependiendo de la postura, entre otros (5). La

Sociedad de Endocrinología describe en sus guías que el manejo terapéutico con fármacos agonistas de la dopamina debe valorarse la interrupción, luego de 2 años de iniciado el esquema terapéutico y que se hayan logrado los niveles séricos aceptados entre rangos normales de prolactina y que no queden reservas del tumor, sin embargo en estudios recientes se ha observado que existe la posibilidad de que vuelva la hiperprolactinemia una vez suspendida la carbegolina, pese a ello se considera de buen pronóstico pues es muy frecuente que se mantengan niveles normales de prolactina con dosis muy bajas de los fármacos y se evidencia la disminución importante de los tumores hipofisarios (25).

El tratamiento con radiación y cirugía no se establecen como la primera alternativa en el caso de la hiperprolactinemia en las pacientes, su utilización es muy poco frecuente, pues el uso de las terapias con medicamentos resulta muy efectivo en general, es por ello que la utilización de cirugías es excepcional sobre todo en macroprolactinomas con desarrollo notable o en pacientes con múltiples eventos de resistencias a los fármacos, otra de las situaciones en las que la cirugía se torna esencial es en caso de la existencia de herniación del quiasma óptico o fístula de líquido cefalorraquídeo. En el caso del tratamiento con radiactivo es muy poco utilizado debido a que los prolactinomas son considerados de los tumores de las hipófisis más resistentes a radiación (71).

En el enfoque terapéutico inicial con las pacientes con hiperprolactinemia es de suma importancia conocer los planes u objetivos de ellas, pues en caso del deseo de procreación o no, debe guiarse en las acciones a realizar. Por ejemplo, si desea el embarazo, luego de la regulación de las concentraciones de prolactina séricas se vigilarán los ciclos ovulatorios para la concepción, pero si la paciente no tiene planes de ser madre, deberá instruirse el uso de medidas anticonceptivas, ya que con el tratamiento se regularán sus ciclos ovulatorios en un 90% (25).

Análisis

En el siguiente capítulo se realiza una síntesis y análisis de la información y datos que se recopilaron anteriormente, sobre la hiperprolactinemia, las causas que la originan, las manifestaciones clínicas más frecuentes, complicaciones y consecuencias con enfoque principal en el desarrollo de infertilidad en mujeres en edad reproductiva, ya que es de vital importancia para el diagnóstico causal de infertilidad para el establecimiento del enfoque terapéutico correcto (7).

La infertilidad es un problema creciente en el mundo afectando un porcentaje importante de la población siendo del 8 al 12%. (60) Los seres humanos son los que tienen mayor dificultad para reproducirse. Sabiendo que una mujer en edad fértil sana pierde 2 de cada 3 embriones fecundados, mostrando un grado de ineficacia en la reproducción. Se ha demostrado que la infertilidad provoca estrés e inestabilidad tanto individual como a la pareja, influyendo negativamente su vida diaria. Nos enfocamos en la infertilidad femenina secundaria porque es la más frecuente en el mundo, mayormente en las regiones del mundo donde existen las mayores tasas de aborto inseguro y atención de maternidad deficiente, las condiciones a las que se enfrentan las mamás predisponen a dejar como secuela la infertilidad. Se debe de conocer que la infertilidad afecta al crecimiento o disminución de la población. (73) Al no cumplir con la realización familiar las parejas deberán de redirigir los planes futuros y decidir el mantenimiento de su conyugalidad, ya que para muchos es un motivo de separación. Evaluando la perspectiva de la construcción social que cae sobre la mujer al tomar el rol de la maternidad y como esta le suma importancia a su vida ya que al hablar culturalmente precede el legado familiar. (74)

La importancia del estudio de la infertilidad se da para aquellas mujeres que buscan la causa que provoca su condición ya que por los estigmas de la sociedad de ser madre es un destino biológico que aporta un valor social, de esa forma afirmando su feminidad. Por esto es que la infertilidad trae como consecuencia la depreciación de la mujer, por la incapacidad de cumplir con su deber, trayendo secuelas en su salud mental como lo es la ansiedad, depresión, rabia y desvalorización. (75)

Se ha determinado que la hiperprolactinemia es la patología del sistema endocrinológico más frecuente del eje hipotálamo-hipófisis, establecido hasta en un 30% de las pacientes en edad fértil, que consiste en elevadas concentraciones de prolactina en el plasma, lo cual

conduce a múltiples trastornos endocrinológicos a consecuencia del hipogonadismo, los más habituales son anomalías en el periodo menstrual e infertilidad, la irregularidad de los ciclos ovulatorios o la ausencia de estos afectan de manera importante a las pacientes con esta afección (75). Esta patología encauza hacia trastornos sobre las glándulas hipotálamo e hipófisis, esto se manifiesta frecuentemente con la disminución de la excreción de hormonas gonadotrópicas, folículo estimulante y luteinizante con lo cual se llega a un descenso en la síntesis del estradiol, como consecuencia a esto además existe una producción elevada de andrógenos, por lo cual el crecimiento y desarrollo de los ovocitos se ve afectado. Asimismo se conoce que los receptores de la prolactina también se encuentran en los ovarios, por esta razón las elevadas concentraciones de prolactina provocan alteraciones en la producción de hormonas como estrógenos y progesterona (7).

De igual forma si la concentración de hormona folículo estimulante baja, provoca alteraciones en la maduración de los folículos ováricos, razón por la que se manifiestan periodos de anovulación. Además, se producen anomalías en las concentraciones de la hormona Luteinizante, lo que deriva incompetencia en la fase lútea a causa de alteraciones en la síntesis de hormonas esteroideas, por lo que se evidencian andrógenos en el transcurso del crecimiento de los óvulos. Las concentraciones elevadas de prolactina sérica, a más de 100 nano gramos por mililitro, producen daño en casi todos los folículos que se encuentra en los ovarios (75,1).

Se estima que la hiperprolactinemia está presente hasta en la sexta parte de las mujeres con trastornos en la fase lútea y estos trastornos son los responsables del 3 al 10% de las causas de infertilidad. Como consecuencia de las anomalías en la fase entre la ovulación y menstruación, el endometrio no se encuentra preparado para la implantación y no ocurre, por lo cual se observa muchas veces en las pacientes con periodos menstruales regulares como origen de su infertilidad (74,7).

Existen situaciones en que la hiperprolactinemia puede persuadir tenuemente el control de las hormonas dentro de los ovarios incluso sin disminuir la ovulación, por lo tanto, la hiperprolactinemia tiene relación con la disminución de la función dentro de los ovarios intensamente, aunque no se manifieste en las concentraciones hormonales circulantes (3).

A fin de cuentas, la hiperprolactinemia se expresará como consecuencia a la ausencia de ovulación hipogonadotrópica, así pues, se establece como origen frecuente y notable de la infertilidad en mujeres en edad reproductiva y en la fase antes de la menopausia. Expresado a manera de resumen se determina que la hiperprolactinemia llega a disminuir la expresión de la

hormona luteinizante lo que provoca la inhibición de la ovulación, relacionándose de esta manera como causa de infertilidad (7,25).

Conclusiones

La infertilidad es un problema creciente hoy en día. Se clasifica en primaria y secundaria. La primaria es cuando nunca se ha diagnosticado un embarazo clínico. La secundaria es cuando no se puede mantener el embarazo clínico. Los factores causales que desencadenan la infertilidad pueden ser los siguientes: cervicales, factor uterino, factor ovulatorio, factor tubo-peritoneal y factor masculino.

La prolactina es una hormona producida y secretada en la hipófisis anterior. Esta cumple biológicamente con múltiples funciones en el cuerpo: reproductiva, reguladoras de la homeostasis del cuerpo, crecimiento y desarrollo, metabolismo de grasas y carbohidratos y regulación inmune. En la función reproductiva cumplen con una valiosa función desde el proceso de implantación, desarrollo y conservación del embarazo hasta el crecimiento de la glándula mamaria y el período de lactancia. La prolactina es la responsable de la síntesis y regulación de la progesterona y aumento de las células en el cuerpo lúteo, que cumplen la función de mantener el embarazo, en cuanto a la lactancia, la prolactina se encarga del crecimiento y maduración de las glándulas mamarias, producción de leche materna.

La hiperprolactinemia se define como cualquier situación en la que los niveles circulantes de prolactina son más altos, representa el 3-10% de casos de infertilidad. Tomando los valores mayores de 20-25 ng/ml (420-500 mUI/l) como patológicos. La causa del porqué afecta directamente a la fertilidad es debido a las alteraciones que tiene en la menstruación y la ovulación. Estos solo pueden ocurrir ocasionalmente antes de la caída de la elevación basal de los niveles de prolactina, por lo que, en la condición de esta enfermedad, los niveles aumentados de prolactina, evitan que ocurra. El endometrio no se encuentra preparado para la implantación y no ocurre el embarazo. Dado que la hiperprolactinemia se expresará como consecuencia a la ausencia de ovulación hipogonadotrópica, así pues se establece como origen frecuente y notable de la infertilidad en mujeres en edad reproductiva y en la fase antes de la menopausia.

Las causas de hiperprolactinemia pueden deberse a diferentes factores, los cuales son: fisiológicas, la más frecuente de encontrar que se observa en el embarazo y la lactancia; idiopática, esta es la que es causada por diferentes fármacos como los antipsicóticos, antihipertensivos de los canales de calcio, antidepresivos, antieméticos como metoclopramida; endocrinas, como en patologías como hipotiroidismo, síndrome de ovario poliquístico, insuficiencia renal e insuficiencia hepática, tumoral específicamente los prolactinomas,

adenomas hipofisarios; iatrogénica. Las manifestaciones clínicas incluyen galactorrea, alteraciones del ciclo menstrual, infertilidad y osteoporosis; de acuerdo con los síntomas más comunes.

Como primera elección de tratamiento en la hiperprolactinemia en pacientes con trastornos en los ciclos menstruales, se encuentran los fármacos agonistas de la dopamina. Actualmente los fármacos más utilizados son la carbegolina y la bromocriptina. La carbegolina es agonista de los receptores D2 selectivos de la adenohipófisis, la dosis sugerida es de 0.25 a 3 mg cada semana, la bromocriptina es un derivado sintético de la ergotamina, la dosis sugerida es de 1.25 mg cada noche como dosis inicial. En ambos casos luego de establecidas las dosis iniciales se recomienda el aumento de estas hasta conseguir los niveles de prolactina séricos deseados. Según la Sociedad Endocrinológica se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con carbegolina luego de dos años de haber iniciado el esquema terapéutico y que se hayan logrado las concentraciones séricas normales de prolactina y que no queden reservas remanentes de tumores hipofisarios.

Recomendaciones

De la información encontrada, se demuestra que la infertilidad es un problema frecuente en nuestro medio, en Guatemala el estudio de infertilidad se dificulta debido a los altos costos de los servicios de salud, para llegar a la causa diagnóstica, ya que no se han contemplado en los programas de atención de salud pública. Se debe de facilitar los medios de atención a la fertilidad, con realización de protocolos, abordaje correcto y de esa manera ser accesible en el ámbito económico para la población en general.

Con la información que fue recopilada en esta monografía, se demuestra la importancia y frecuencia de las manifestaciones clínicas de la hiperprolactinemia sobre todo en mujeres en edad fértil, por lo cual se exhorta a los profesionales del sistema de salud nacional a la realización de la educación y comunicación pertinente de la importancia de los mismos, a las pacientes que regularmente consultan por esta sintomatología, ya que en nuestro medio actualmente es frecuente la normalización de los síntomas, sobre todo los relacionados a trastornos del periodo menstrual.

El estudio demuestra la relación que tiene la hiperprolactinemia con la infertilidad, explicando las enfermedades causales, alteraciones endocrinas, tumorales o por causas iatrogénicas. Se insta a los profesionales hacer un abordaje correcto a los pacientes que consultan por infertilidad, siendo sistematizado y exhaustivo el estudio al paciente desde la realización de la historia clínica hasta estudios complementarios, para llegar al diagnóstico adecuado. Al saber el factor causal se puede dar el enfoque terapéutico correcto, tratando de manera eficaz la patología.

Referencias Bibliográficas

1. Quintana Marrero A, Rivas Alpizar E, González Ramos J. Caracterización de mujeres con infertilidad de causa endocrina. Revista Finlay [en línea]. 2019 [citado 22 Jun 2022]; 9(4): 2-10. Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/735/1799>
2. Chica Rezabala K, Guerrero Flores S. Infertilidad Femenina por factor ovulatorio. [tesis Medicina en línea]. Ecuador: Universidad de Guayaquil, Escuela de Medicina; 2019 [citado 22 Jun 2022]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/43192/1/CD%202859-%20CHICA%20REZABALA%20KAROL%20ANDREA%2c%20GUERRERO%20FLORES%20D%20VALGAZ%20SHIRLEY%20JACKELIN.pdf>
3. Young J. Amenorrea. EMC - Ginecología-Obstetricia [en línea]. 2018 [citado 2 Jun 2022]; 54 (1): 1-15. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1283081X18880821>
4. Renata S A, Del Vecchio G, Scairati R, Pirchio R, Luccardi A, et al. The interplay between prolactin and reproductive system: focus on uterine pathophysiology. Front. Endocrinol. [en línea]. 2020 [citado 26 Jun 2020]; 4(1):2-8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.594370/full>
5. Yépez M, Gómez G. Hiperprolactinemia e infertilidad. Rev. Col. De Menopausia [en línea]. 2021 [citado 22 Jun 2022]; 27 (1): 8-22. Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/08/1283530/27_1-9-24.pdf
6. Sánchez Escobar F. Hiperprolactinemia, amenorrea secundaria y trastornos del ciclo menstrual. Rev. Col. De Menopausia [en línea]. 2019 [citado 22 Jun 2022]; 25 (1): 7-21. Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/09/1290481/25_1-8-22.pdf
7. Sanchez Ruiz D A, Merchan Oleas K. Hiperprolactinemia y su relación con infertilidad en mujeres entre 18 – 35 años del colegio alejo Lascano Canton Jipijapa [tesis Laboratorio Clínico en línea]. Ecuador: Universidad Estatal del Sur de Manabí Jipijapa, Facultad de Ciencias de la Salud; 2018 [citado 26 Jun 2022]. Disponible en: <http://repositorio.unesum.edu.ec/handle/53000/11561>

8. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Rev Clinical Biochemistry* [en línea]. 2018 [citado 10 Oct 2022]; 62: 2-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>.
9. Campos S, Scorsolini-Comin F. Infertilidad femenina y repercusiones en la vida sexual de parejas. *Rev Presencia* [en línea]. 2022 [citado 10 Oct 2022]; 18 (1): 1-5. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/361417111_Infertilidad_femenina_y_repercusiones_en_la_vida_sexual_de_parejas
10. Avila Díaz, Mitjans D, Hernández EA. Análisis de las causas de infertilidad femenina [en línea]. En: Segundo Congreso Virtual de Ciencias Básicas Biomédicas en Granma ; 2021 Oct; Manzanillo, Cuba: Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río, Facultad de Ciencias Médicas Dr.Ernesto Guevara de la Serna; Pinar del Río, 2021 [citado 10 Oct 2022]. Disponible en: <https://cibamanz2021.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2021/paper/viewFile/851/536>
11. Ramírez Moran AF, Cala Bayeux Á, Fajardo Iglesia D, Scott Grave P R. Factores causales de infertilidad. *Rev. inf. cient.* [en línea]. 2019 [citado 10 Oct 2022]; 98 (2): 283-293. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332019000200283&lng=es
12. Pereira Calvo J, Pereira Rodríguez Y, Quirós Figueroa L. Infertilidad y factores que favorecen su aparición. *Rev méd sinerg.* [en línea]. 2020 [citado 10 octubre 2022];5(5): 485. doi: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i5.485>
13. Donnez J. An update on uterine cervix pathologies related to infertility. *Fertil Steril.* [en línea]. 2020 Abr [citado 10 Oct 2022]; 113(4):683-684. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.02.107>
14. 14. Álvarez Fumero R. Atención a la pareja infértil en Cuba. [en línea] La Habana: Ciencias Médicas, 2021. Capítulo 2, Infertilidad; [citado 10 Oct 2022]; p. 9-24. Disponible en: <http://site.ebrary.com/lib/uscgsp/reader.action?docID=11126594&ppg=20>
15. Sallée C, Margueritte F, Marquet P, Piver P, Aubard Y, et al. Uterine factor infertility, a systematic review. *J Clin Med* [en línea]. 2022 [citado 10 Oct 2022]; 11(16):2-17. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/16/4907>
16. Moreno Román A, Nieves Suquillo S. Prevalencia de malformaciones müllerianas en mujeres de 12 a 20 años pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo desde mayo 2015 a abril 2020. [tesis Médico y Cirujano en línea]. Ecuador: Universidad Católica de Santiago de

Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas; 2021 [citado 10 Oct 2022]. Disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/16693>

17. Vásquez Salinas PJ. Factores causales de infertilidad femenina en el centro de fertilidad de cajamarca en el periodo 2015-2019 [tesis Médico y Cirujano en línea]. Perú: Universidad Nacional de Cajamarca, Facultad de medicina; 2021 [citado 10 Oct 2022]. Disponible: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/16693>

18. España. Sociedad Española de Fertilidad. Sociedad Española de Fertilidad. Manejo de las anomalías uterinas en reproducción. España, 2022 [citado 10 Oct 2022]. Disponible en: <https://sefertilidad.net/docs/guiasSEF/patologiaUrinaria.pdf>

19. Tapia Cárdenas J P. Infertilidad asociada a endometriosis: opciones de tratamiento [tesis Medicina en línea]. Ecuador, Universidad Católica de Cuenca. 2022 [citado 10 Oct 2022]. Disponible en: <https://dspace.ucacue.edu.ec/handle/ucacue/10238>

20. Guadamuz Delgado J, Miranda Saavedra M, Mora Miranda N. Actualización sobre endometriosis. Rev.méd.sinerg. [en línea].2021 [citado 10 Oct 2022]; 6(10): 720. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/720>

21. Epifanio R. Medicina Reproductiva en la consulta ginecológica. [en línea]. Bogotá: FLASOG; 2020. Capítulo 7, Endometriosis e infertilidad; [citado 10 Oct 2022]; p. 115-128. Disponible en: <https://redlara.com/images/archivo/Medicina-Reproductiva-en-la-consulta-ginecologica-libro.pdf#page=115>

22. Beltrán Días J. Endometriosis: una causa de la infertilidad femenina. Rev Neuronum [en línea]. 2020 [citado 10 Oct 2022]; 6(2): 238-240. Disponible en: <http://eduneuro.com/revista/index.php/revistaneuronum/article/view/254>

23. Pouly J L, Gremeau A S, Chauffour C, Dejou L, F. Brugnon, S. Vorilhon, S, et al. Infertilidad y endometriosis. EMC - Ginecología-Obstetricia [en línea]. 2020 [citado 10 Oct 2022]; 56 (1): 1-10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1283081X20433533>

24. Otoyá Chaves F, León Quirós S, Rodríguez Morera M. Manejo de infertilidad por anovulación en síndrome de ovario poliquístico. Rev. Sinergia [en línea]. 2020 [citado 10 Oct 2022]; 6 (2): 642. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8373582>

25. Pérez Agudelo LE. Anovulación y amenorrea secundaria: enfoque fácil y práctico. Rev. Med [en línea]. 2021 [citado 10 Oct];28(2):85-102. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/med/v28n2/1909-7700-med-28-02-85.pdf>

26. Urgellés Carreras S, Miranda Gómez O. Intervención comunitaria para la prevención de la infertilidad tuboperitoneal en estudiantes de educación superior. Rev Cub Med Mil [en línea]. 2019 [citado 10 Oct 2022]; 48(3): 1-17 . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-65572019000300010&script=sci_arttext&lng=en
27. Villanueva Ccoyllo S, Roldan Arbieta L. Factores de riesgo para infertilidad en mujeres en un Hospital Peruano. Rev. Fac. Med. Hum. [en línea]. 2020 [citado 10 Oct 2022] ; 20(2): 186-192. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S2308-05312020000200186&script=sci_arttext
28. Criollo Apolinario G, Reyes Tigrero T. Complicaciones de enfermedad inflamatoria pélvica en mujeres de edad reproductiva en el Hospital Universitario en período 2018 – 2019. [tesis de Medicina en línea]. Ecuador: Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas; 2019 [citado 10 Oct 2022].Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/42212>
29. Trujillo C, Moya Salazar J, Rodríguez U, Florián L, Contreras H. Chlamydia trachomatis y su relación con la infertilidad de causa tubaria en mujeres sexualmente activas. Rev Cubana Obstet Ginecol [en línea]. 2020 [citado 10 Oct 2022]; 46(2):1-12. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubobsgin/cog-2020/cog202e.pdf>
30. Contreras Cabrera R. Prevalencia de hidrosalpinx en pacientes con diagnóstico de enfermedad pélvica inflamatoria atendidas en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo en el periodo 2017-2020. [tesis Médico en línea].Ecuador: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas; 2022 [citado 10 de Oc 2022]. Disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/bitstream/3317/18868/1/T-UCSG-PRE-MED-1268.pdf>
31. Ramirez Moran A, Cala Bayeux Á, Fajardo Iglesia D, Scott Grave de P R. Factores causales de infertilidad. Rev inf. cient. [en línea]. 2019 [citado 10 Oct 2022] ; 98(2): 283-293. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332019000200283&lng=es
32. Del Mar García M, Peñuela Ruiz L, Eugenia Rojo Carmona L, Díaz Antonio T, Ruiz Salas A, González Fernández M. Histerosalpingografía. Estudio anatómico de la mujer en la infertilidad. seram [en línea]. 2018 [citado 10 Oct 2022];2(1). Disponible en: <https://www.piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/7556>
33. Menéndez González V M, Parraga Cedeño I A. Infertilidad y su relación con factores de riesgo en Hombres de 18 a 38 años. Ciudadela francisco pacheco de Portoviejo. [tesis de

Medicina en línea]. Ecuador: Universidad estatal del Sur de Manabí, Facultad Ciencias de la Salud; 2018 [citado 10 Oct 2022]. Disponible en: <http://repositorio.unesum.edu.ec/bitstream/53000/1307/1/UNESUM-ECUADOR-LAB%20CLI-2018-18.pdf>

34. González K, Lesteiro G, González G, Pérez Rodríguez M. Infertilidad, una mirada desde la Atención Primaria de Salud. MEDIMAY [en línea]. 2021 [citado 10 Oct 2022]; 28(1):191-201. Disponible en: <http://portal.amelica.org/ameli/jatsRepo/469/4692259008/4692259008.pdf>

35. Moya Robles A, García Vásquez M, Cisneros Orozco J. Varicocele e infertilidad masculina. Rev. Med. Sinerg [en línea]. 2022 [citado 10 Oct 2022] 7(5):799 Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/799>

36. Kallen A, Carson S. El diagnóstico de la pareja infértil. Contemporary OB/GYN [en línea]. 2020 [citado 10 Oct]; 65(1): 1-10. Disponible en: http://www.fasgo.org.ar/images/El_diagnostico_de_la_pareja_infertil.pdf

37. Williams Jiménez A, Esquivel Vargas P. Descripción epidemiológica y porcentaje de éxito de los protocolos de tratamiento para el manejo de la infertilidad en el Hospital México del año 2015-2016. [tesis de Medicina en línea]. Costa Rica: Universidad de Costa Rica, Sistema de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas; 2021 [citado 10 Oct 2022]. Disponible en: <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/84296/Proyecto%20de%20Investigacion.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

38. Dosiou C. Thyroid and fertility: recent advances. division of endocrinology stanford university school of medicine [en línea].2020 [citado 10 Oct 2022]; 9 (1):78-84. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2019.0382>

39. Amante Aguilar I. La reproducción humana. sistema reproductor femenino, ciclo menstrual. Fecundación y embarazo. [tesis en Educación en línea]. Perú: Universidad Nacional De Educación Enrique Guzmán Y Valle, Facultad de Ciencias; 2019 [citado 10 Oct 2022]. Disponible en: <https://repositorio.une.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14039/5333/MONOGRAF%c3%8dA%20-%20AMANTE%20AGUILAR%20ISABEL%20-%20FAC.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

40. Hernández Guzmán A, Bazán Pérez A, Ortiz Reyes R, Maldonado García J, Terrones Lozano A. Perspectiva neuroinmunoendocrina de la lactancia materna: prolactina, más que una

hormona lactógena. Rev Mex Endocrinol Metab Nutr [en línea]. 2022 [citado 10 Oct 2022]; 9 (1):78-84. Disponible en: https://www.revistadeendocrinologia.com/frame_esp.php?id=277

41. Sancho Marquina I. Prolactina: Más que una simple hormona. [tesis de Medicina en línea]. España: Universidad de Zaragoza, Facultad de Medicina; 2020 [citado 10 Oct 2022]. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/111455#>

42. Mena Ruiz A. Enfermedades endocrinas como vehículo aplicado para la enseñanza del sistema endocrino. [tesis Maestría en Biología y Geología en línea]. España: Universidad de Jaén, Centro de Estudios de Posgrado; 2019 [citado 10 Oct 2022]. Disponible en: https://tauja.ujaen.es/bitstream/10953.1/11630/1/RUIZ_MENA_ARELI_TFM_BIOGEO.pdf

43. Martínez Rodríguez A. La conexión hipotálamo - neurohipófisis: estructura, funciones y enfermedades asociadas. [tesis de Medicina en línea]. España: Universidad de Cantabria, Facultad de Medicina; 2021 [citado 10 Oct 2022]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/23517>

44. Melgar M, Espinosa E, Sosa E, Rangel M, Cuenca D, Ramírez C, et al. Diagnóstico y tratamiento actual de la hiperprolactinemia. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [en línea]. 2016 [citado 10 Oct 2022]; 54 (1): 110-21. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/4577/457745148023.pdf>

45. Yang H, Lin J, Li H, Liu Z, Chen X, Chen Q. Prolactin is associated with insulin resistance and beta-cell dysfunction in infertile women with polycystic ovary syndrome. front Endocrinol [en línea]. 2021 [citado 10 Oct 2022]; 12 (57): 1229. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33716958/>

46. Wdowiak A, Raczkiewicz D, Janczyk P, Bojar I, Makara-Studzińska M, Wdowiak-Filip A. Interactions of cortisol and prolactin with other selected menstrual cycle hormones affecting the chances of conception in infertile women. Int J Environ Res Public Health [en línea]. 2020 [citado 10 Oct 2022]; 17(20):7537. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33081268/>

47. Dehghan E, Namiranian N, Ghadiri-Anari A, Kazem Razavi Ratki S, Azizi R. Evaluation of hyperprolactinemia risk factors in infertile women referred to Yazd Infertility Center: A cross-sectional study. Int J Reprod Biomed [en línea]. 2022 [citado 10 Oct 2022]; 19 (12): 1085-1090. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35098010/>

48. Dinu Pistolea R. Hiperprolactinemia y síntomas relacionados inducidos por fármacos. [tesis de Medicina en línea]. España: Universidad de Valladolid, Facultad de Medicina; 2021. [citado 10 Oct 2022]. Disponible en:

<https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/54968/TFG-M2631.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

49. Sociedad Española de Farmacología. Hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos. actualidad en farmacología y terapéutica [en línea]. 2018 [citado 10 Oct 2022]; 16 (3): 190-192. Disponible en: <https://www.ifth.es/wp-content/uploads/2018/10/AFTV16N3-WEB-min.pdf>
50. Ordoñez N, Sánchez C. Alteraciones endocrinas asociadas al uso medicamentos en el Programa Distrital de Farmacovigilancia de Bogotá durante el periodo 2012 a 2016. Rev. salud Bosque [en línea]. 2019 [citado 10 de Oct 2022]; 9 (1): 2322-9462. Disponible en: <https://repositorio.unbosque.edu.co/handle/20.500.12495/4297>
51. Valle Pimienta T, Lago Díaz Y, Rosales Álvarez G, Breña Pérez Y, Ordaz Díaz S, Pérez Aguado A. Infertilidad e hipotiroidismo subclínico. Rev Arch méd Camagüey [en línea]. 2020 [citado 10 Oct 2022]; 24 (4): 7362. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552020000400008
52. Laurretta M, Sansone A, Sansone F, Romanelli M. gender in endocrine diseases: role of sex gonadal hormones. Int. J. Endocrinol [en línea]. 2018 [citado 10 Oct 2022]; 2018 (1). 1-11. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2018/4847376/>
53. Yagual Quinde M. Infertilidad en mujeres de 25 A 35 años asociada a hipotiroidismo en el Hospital Iess Ambato. [tesis Obstetricia en línea]. Ecuador: Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas; 2020 [citado 10 Oct 2022]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/61456/1/CD%20720-%20YAGUAL%20QUINDE%2c%20MARGARITA%20ELIZABETH.pdf>
54. San Martín J, Loreto Martínez F. Mecanismos fisiopatológicos del hipotiroidismo en la infertilidad femenina. Rev Chil Endo Diab [en línea]. 2022 [citado 10 Oct 2022]; 15(2): 71-74. Disponible en: http://revistasoched.cl/2_2022/3.pdf
55. Salazar Girón G. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de ovario poliquístico e infertilidad. Rev. Div. Cien [en línea]. 2022 [citado 10 Oct 2022]; 2(2):85-93. Disponible en: <https://revistadiversidad.com/index.php/revista/article/view/41>
56. Robin G, Peigne M, Dumont A, Plouvier P, Rolland A, Catteau Jonard S. Síndrome de ovarios poliquísticos. EMC - Ginecología-Obstetricia [en línea]. 2020 [citado 10 Oct 2022]; 56 (3):1-18. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1283081X20440391?via%3Dihub>

57. Jalón Monzón A, Álvarez Múgica M, Gorostidi Pérez M, Escaf Barmadah S. Problemas de la esfera sexual en el paciente renal. SEMERGEN [en línea]. 2019 [citado 10 Oct 2022]; 45 (1): 63-72. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1138359318303769?via%3Dihub>
58. Ruiz Laos S, Morales Corvacho J. Hipotensión refractaria e insuficiencia renal en un paciente con insuficiencia hipofisiaria por macroadenoma. Sopemi [en línea]. 2021 [citado 10 Oct 2022]; 14 (4):148-53. Disponible en: <https://revista.sopemi.org.pe/index.php/intensivos/article/view/110/86>
59. Sokhadze K, Kvaliashvili S, Kristesashvili J. Reproductive function and pregnancy outcomes in women treated for idiopathic hyperprolactinemia: a non-randomized controlled study. Int J Reprod Biomed [en línea]. 2020 [citado 10 Oct 2022]; 18 (12):1039-1048. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7778755/>
60. Velásquez Guerra Y, Hernández Guerra L, Zaldívar Leal W, Pérez Pupo A. Comportamiento clínico-epidemiológico de la hiperprolactinemia idiopática y tumoral. CCM [en línea]. 2021 [citado 10 Oct 2022]; 25(2). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/correo/ccm-2021/ccm212m.pdf>
61. Abreu Lomba A, González KD, Escobar MA, Paredes AJ, Delgado Truque A. Hipofunción hipofisaria y trastornos relacionados. rcslibre [en línea]. 2021 [citado 10 Oct 2022]; 15(1): 407279. Disponible en: <https://revistas.unilibre.edu.co/index.php/rcslibre/article/view/7279>
62. López Martínez A. Epidemiología, Perfil clínico Y tratamiento de los adenomas Hipofisarios. [tesis de Medicina en línea]. España: Universidad de Cantabria, Facultad de Medicina; 2022 [citado 10 Oct 2022]. Disponible en: https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/25756/2022_LopezMartinezA.pdf?sequence=1
63. Araujo Castro M, Pascual Corrales E, Ortiz Flores A, Escobar Morreale H. Adenomas hipofisarios y adenomas hipofisarios no funcionantes. Rev. Medicine [en línea]. 2020 [citado 10 Oct 2022]; 13 (15): 833-845. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541220301980>
64. Ruilova Gavilanes K, Vela López T, Bravo Galarza I, Medina Idrovo L. Diagnóstico y tratamiento de prolactinoma. RECIAMUC [en línea]. 2021 [citado 10 Oct 2022]; 5(1):140-7. Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/602>

65. Veloz Rodríguez J. Incidencia de abortos y partos prematuros de mujeres con hiperprolactinemia que acudieron al Hospital General IESS de Milagro en el año 2018 a 2019. [tesis de Medicina en línea]. Ecuador: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas; 2020 [citado 10 Oct 2022]. Disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/bitstream/3317/14986/1/T-UCSG-PRE-MED-985.pdf>
66. Henao Vega D, Suescún Vargas J, Pedraza Flechas P, Pereira Ospina R. Prolactinoma en una adolescente como causa de alteraciones visuales. *Rev Cubana Pediatr* [en línea]. 2018 [citado 10 Oct 2022]; 90(1):141-148. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312018000100013
67. Muadi J, Sánchez A. Prolactinoma como causa de disfunción eréctil. *Rev. Int. Androl* [en línea]. 2021 [citado 10 Oct 2022]; 19 (4): 285-288. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1698031X20300698>
68. Hechavarría Barzaga K, Aguilera Rodríguez R, Almaguer Gotay D, Álvarez Sosa A, Almaguer Mederos L. Relevancia de componentes del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal en la fisiopatología de proteinopatías del sistema nervioso. *Rev haban cienc méd* [en línea]. 2019 [citado 10 Oct 2022]; 18(5): 704-716. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2019000500704
69. Biagetti B, Ferrer Costa R, Alfayate Guerra R, Álvarez García E, Berlanga Escalera E, Casals G, et al. Macroprolactina: del laboratorio a la práctica clínica. Recomendaciones del grupo de trabajo de laboratorio de la SEEN y de la comisión de hormonas de la SEQCML sobre la medición e informe del resultado de la macroprolactina. *EDN* [en línea]. 2022 [citado 10 Oct 2022]; 69 (1): 63-69. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2530016421000823>
70. Edinoff A, Silverblatt N, Vervaeke H, Horton C, Girma E, Kaye A, et al. Hyperprolactinemia, clinical considerations, and infertility in women on antipsychotic medications. *psychopharmacol bull* [en línea]. 2021 [citado 10 Oct 2022]; 51(2):131-148. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34092827/>
71. Guzmán López J, Robles Lara P, Rivera Contreras O, Ramírez Velandia F, Sepúlveda Sanguino A, Sepúlveda Agudelo A. Revisión de criterios diagnósticos para el síndrome de ovario poliquístico. *Medicas UIS* [en línea]. 2020 [citado 10 Oct 2022]; 33(3): 21-28. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/muis/v33n3/0121-0319-muis-33-03-21.pdf>

72. Torres Pérez M, Ortiz Labrada Y, Pérez Rodríguez M, Torres Pérez M. Principales causas de infertilidad en parejas atendidas en consulta municipal, Policlínico Guillermo Tejas Silva de Las Tunas. REE [en línea].2020 [citado 10 Oct de 2022]; 15(1):30-42. Disponible en: <https://eugenioespejo.unach.edu.ec/index.php/EE/article/view/140>
73. Villanueva Ccoyllo Sheyla B, Roldan Arbieto L. Factores de riesgo para infertilidad en mujeres en un Hospital Peruano. Rev. Fac. Med. Hum [en línea]. 2020 [citado 10 Oct 2022]; 20(2): 186-192. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S2308-05312020000200186&script=sci_arttext
74. Barroso Villa G, Valdespin Fierro C, García Montes L, Weiser Smeke A, Machargo Gordillo A, Ávila Lombardo R. Evaluación de la tasa de blastocistos euploides en fase folicular y lútea (DuoStim) en mujeres con pobre respuesta ovárica: estudio preliminar. Ginecol Obstet Mex [en línea].2020 [citado 10 Oct 2022]; 88(5):306-311. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/gom/v88n5/0300-9041-gom-88-05-306.pdf>
75. Méndez González S, Bazán Riverón G, Osorio Guzmán M, Torres Velázquez L. Impacto psico-social en mujeres mexicanas que viven con infertilidad. REPI [en línea].2022 [citado 10 Oct 2022];25(2): 706-726 . Disponible en:<https://www.revistas.unam.mx/index.php/repi/article/view/82928>

Anexos

Tabla1. Términos de búsqueda para la hiperprolactinemia como causa de infertilidad en mujeres en edad reproductiva.

DeCS	MeSH	Calificadores	Conceptos relacionados	Operadores lógicos
"hiperprolactinemia" "infertilidad" "amenorrea" "anovulación" "prolactina"	"hyperprolactinemia" "infertily" "amenorrhea" "anovulation" "prolactine"	etiología, tratamiento farmacológico, fisiopatología, clasificación, complicaciones	"secreción inapropiada de la prolactina", "ausencia de menstruación" "agentes antiinfertilidad" "efecto" fertilidad" "fármacos para la fertilidad"	AND
				"hyperprolactinemia" AND "infertility" "hyperprolactinemia" AND "amenorrhea" "hyperprolactinemia" AND "treatment" "prolactin"AND" "infertility"
				NOT
				"hyperprolactinemia" NOT "male" "hyperprolactinemia" NOT "child*"
				OR
				"hyperprolactinemia" OR "prolactine hypersecretion"

Fuente: Construcción propia.

Tabla 2: Matriz de tipo de artículos utilizados según tipo de estudio

TIPO	MOTOR DE BÚSQUEDA	TÉRMINOS UTILIZADOS	NÚMERO DE ARTÍCULOS
Todos los artículos	Google académico	"Hyperprolactinemia" AND "infertility" OR "prolactin hypersecretion" AND "amenorrhea" AND "prolactin" AND "treatment" NOT "child" NOT "male"	361
	Scielo	"Hyperprolactinemia" AND "infertility" OR "prolactin hypersecretion" AND "amenorrhea" AND "prolactin" AND "treatment" NOT "child" NOT "male"	40
	PubMed	Hyperprolactinemia infertility OR "prolactin hypersecretion" amenorrhea, prolactin treatment	122
	BVSalud	Hyperprolactinemia" AND "infertility" OR "prolactin hypersecretion" AND "amenorrhea" AND "prolactin" AND "treatment" NOT "child" NOT "male"	367

Fuente: Construcción propia.

HOJA DE REGISTRO Y CONTROL DE REVISIONES DE ASESORA



Coordinación de Trabajos de
Graduación COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas USAC



Registro y control de revisiones del trabajo de graduación

Código: 0101_22MMFLS__

Modalidad: MONOGRAFÍA

Título preliminar del trabajo de graduación: Hiperprolactinemia como causa de infertilidad en mujeres en edad reproductiva

Nombre del profesor de COTRAG que revisa el trabajo: _Dr. Melvin Fabricio López Santizo_____

Instrucciones: En esta hoja debe quedar constancia del acompañamiento que realizan el asesor y revisor del trabajo de graduación. Las casillas se pueden usar para colocar la firma y sello del cada uno de los profesionales, o bien para describir que la aprobación del documento que se entrega en la fecha de revisión se refiere a la imagen de un correo electrónico o WhatsApp. En caso de usar imágenes, estas deben mostrar claramente la fecha del envío de la aprobación y el nombre del asesor o revisor. Las imágenes deben ser colocadas en hojas anexas.

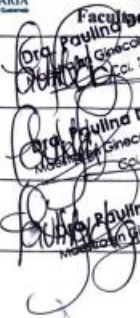
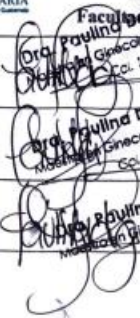
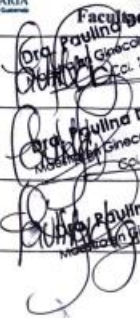
	Nombre	Tel. móvil	Correo electrónico
Asesor	Dra. Dora Paulina de Mata Ruiz	42760709	paulindemr@gmail.com
Revisor	Dr. Jaime Alberto Bueso Lara Pediatra	52055218	jbueso1792@medicina.usac.edu.gt

Fecha de revisión	Constancia de revisión	
	Asesor	Revisor
27/06/2022.		
29/06/2022		
30/06/2020		
01/07/2022		
19/07/2022		



Coordinación de Trabajos de
Graduación COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas USAC



27/07/2022	 Dra. Paulina De-Mata Ruiz Médica Ginecología y Obstetricia Matrícula: Col. 13616	
27/08/2022	 Dra. Paulina De-Mata Ruiz Médica Ginecología y Obstetricia Matrícula: Col. 13616	
10/10/2022	 Dra. Paulina De-Mata Ruiz Médica Ginecología y Obstetricia Matrícula: Col. 13616	

HOJA DE REGISTRO Y CONTROL DE REVISIONES DE REVISOR



Coordinación de Trabajos de
Graduación COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas USAC



Registro y control de revisiones del trabajo de graduación

Código: 0101_22MMFLS__

Modalidad: MONOGRAFÍA

Título preliminar del trabajo de graduación: Hiperprolactinemia
como causa de infertilidad en mujeres en edad reproductiva

Nombre del profesor de COTRAG que revisa el trabajo: _Dr. Melvin
Fabricio López Santizo_____

Instrucciones: En esta hoja debe quedar constancia del acompañamiento que realizan el asesor y revisor del trabajo de graduación. Las casillas se pueden usar para colocar la firma y sello del cada uno de los profesionales, o bien para describir que la aprobación del documento que se entrega en la fecha de revisión se refiere a la imagen de un correo electrónico o WhatsApp. En caso de usar imágenes, estas deben mostrar claramente la fecha del envío de la aprobación y el nombre del asesor o revisor. Las imágenes deben ser colocadas en hojas anexas.

	Nombre	Tel. móvil	Correo electrónico
Asesor	Dra. Dora Paulina de Mata Ruiz	42760709	paulindemr@gmail.com
Revisor	Dr. Jaime Alberto Bueso Lara Pediatria	52055218	jbueso1792@medicina.usac.edu.gt

Fecha de revisión Constancia de revisión

	Asesor	Revisor
27/06/2022.		 Dr. Jaime Alberto Bueso Lara Medica y Cirujano Colegiado 2942
29/06/2022		 Dr. Jaime Alberto Bueso Lara Medica y Cirujano Colegiado 2942
30/06/2020		 Dr. Jaime Alberto Bueso Lara Medica y Cirujano Colegiado 2942
01/07/2022		 Dr. Jaime Alberto Bueso Lara Medica y Cirujano Colegiado 2942
19/07/2022		 Dr. Jaime Alberto Bueso Lara Medica y Cirujano Colegiado 2942
27/07/2022		 Dr. Jaime Alberto Bueso Lara Medica y Cirujano Colegiado 2942
27/08/2022		 Dr. Jaime Alberto Bueso Lara Medica y Cirujano Colegiado 2942
10/10/2022		 Dr. Jaime Alberto Bueso Lara Medica y Cirujano Colegiado 2942

CARTA DE APROBACIÓN REVISOR

Guatemala 14 de octubre de 2022

Doctor
Melvin Fabricio López Santizo
Docente Coordinadora de Trabajos de Graduación
Facultad de Ciencias Médicas USAC
Presente

Doctor López:

Por este medio me permito saludarlo y a la vez informarle que he revisado la última versión de la monografía **“HIPERPROLACTINEMIA COMO CAUSA DE INFERTILIDAD EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA”** presentada por las estudiantes Dulce María Herrera Donis y, Sharon Margoth Rosales Armas, corroborando que cumple con los requisitos por ustedes requeridos.

Por lo anteriormente expuesto doy mi visto bueno para que dicha monografía sea sometida a los procedimientos para su aprobación.

Sin otro particular, me suscribo de Usted, atentamente,

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dr. Jaime Alberto Bueso Lara
Profesor Titular XII
Registro de Personal 11048

Dr. Jaime Alberto Bueso Lara
Médico y Cirujano
Colegiado 2943

REPORTE ANTI-PLAGIO



Informe del Detector de Plagio Viper

MONOGRAFIA 2DA REVISION.docx escaneado Oct

Porcentaje Total

3%

- 0.8% Modelo predictivo de infertilidad femenina bas...
<http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/>
- 0.4% Hiperprolactinemia e infertilidad - bvsalud.org
<https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/ry55c>
- 0.3% Caracterización clínico-epidemiológica de la ...
<http://www.revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/>
- 0.2% Revista científica estudiantil 2 de Diciembre
<http://revdosdic.sld.cu/index.php/revdosdic/article/vi>
- 0.2% (PDF) Factores causales de infertilidad | Ran...
https://www.academia.edu/82602497/Factores_cau

- 0.2% Macroprolactina: del laboratorio a la práctica c...
<https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-di>
- 0.2% Intervención comunitaria para la prevención d...
<http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/ml/article>
- 0.2% UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA...
<http://190.116.36.86/bitstream/handle/20.500.14074>
- 0.2% Hiperprolactinemia, Amenorrea Secundaria y ...
<https://encolombia.com/medicina/revistas-medicas/r>
- 0.1% Interactions of Cortisol and Prolactin with Oth...
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33081268/>

CONSTANCIA DE REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Biblioteca y Centro de documentación
"Dr. Julio de León Méndez"



Constancia de aprobación de referencias bibliográficas

Fecha de entrega: 17/10/2022	Grado a obtener: Médico y Cirujano (Grado)
Título del trabajo de graduación: Hiperprolactinemia como causa de infertilidad en mujeres en edad reproductiva	
Bibliotecario que reviso las referencias: Alba Dely Ramos Méndez	
Asesor: Dora Paulina de Matta Ruiz	

Autores del trabajo de graduación en la(s) siguiente(s) página(s).

ADMINISTRACIÓN DE BIBLIOTECA

NOTA: Esta es una constancia de que se le revisaron y aprobaron las referencias bibliográficas del trabajo de graduación mencionado.



Para verificar que la siguiente constancia es emitida por la Biblioteca y sus datos estén correctos escanea el código QR o ingresa al siguiente enlace:

<https://biblioteca.medicina.usac.edu.gt/constancia/verificar.php?ad=3&ed=0d745&id=1201&od=b8f70>



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Biblioteca y Centro de documentación
"Dr. Julio de León Méndez"



Autor(es)

#	DPI	Registro Estudiantil	Nombre
1	3076746220603	201600319	Dulce María Herrera Donis
2	2925843850501	201600079	Sharon Margoth Rosales Armas

CONSTANCIA LINGÜISTA

*Honorable Junta Directiva
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala*

Respetables señores:

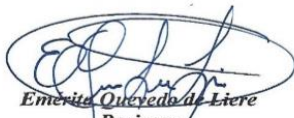
Por este medio me permito informar que la monografía:

**"HIPERPROLACTINEMIA COMO CAUSA DE INFERTILIDAD EN
MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA."**

*De las estudiantes Dulce María Herrera Donis y Sharon Margoth Rosales Armas,
ha sido revisada en la parte de gramática, ortografía y redacción, para poder
continuar con su trámite correspondiente.*

*Se extiende la presente en Guatemala, a diez y seis días del mes de octubre de dos
mil veintidós.*

Atentamente,


Emerita Quevedo de Liere
Revisora


DPI 2505 01236 0612
Cel. 5867 2640
emeritaquevedo18@gmail.com