

11227
298



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

División de Estudios Superiores
Facultad de Medicina
Hospital General

Dr. DARIO FERNANDEZ FIERRO
I. S. S. S. T. E.

I. S. S. S. T. E.
SUBDIRECCION

NIVELES SERICOS DE PROLACTINA Y
MIGRAÑA

MEDICINA INTERNA
DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO

I. S. S. S. T. E.
SUBDIRECCION MEDICA
HOSPITAL GENERAL
DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO

TESIS DE POSTGRADO
Curso de especialización en
MEDICINA INTERNA

Para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
P r e s e n t a

Dr. LUIS JORGE PINEDA VAZQUEZ

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Aesor: Dra. MARIA LUZ BARAJAS CONTRERAS
Profesor de Curso: Dr. MANUEL W. OROZCO ROMO

México, D. F.

1984



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

RESUMEN

Se estudiaron 67 pacientes referidos al Servicio de Neurología del Hospital General " Dr. Darío Fernández Fierro " I.S.S.S.T.E. portadores de cefalea. En 14 pacientes (70%) se estableció diagnóstico de migraña; se trató de 10 mujeres y 4 hombres, con edades comprendidas entre 8 y 46 años, con edad promedio de 25 años.

En este grupo se decidió estudiar los cambios de prolactina sérica durante la fase de ataque. En todos los casos se determinaron los valores de prolactina en condiciones estandarizadas basales y dentro de la primera hora posterior al inicio del ataque de cefalea; se efectuaron estudios complementarios con determinación de glucosa, urea, creatinina, sodio y potasio séricos, en condiciones de precrisis y durante la crisis. Los resultados se evaluaron con método estadístico de " t " pareada de Student.

Los resultados mostraron cambios estadísticamente significativos en glucemia a expensas de disminución durante la fase de crisis ($P < 0.005$) y sólo en un caso se encontró hipoglucemia marcada menor de 40 mgrs/ dl. Al estudiar los cambios de prolactina, sólo se encontró diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.05$), en el grupo de mujeres con migraña, con incremento de los niveles de la hormona durante la fase de crisis. En todos los casos, los valores de prolactina basal y durante la crisis, resultaron dentro de límites aceptados de normalidad por el método de radioinmunoanálisis que se utilizó.

Se corroboró un incremento de niveles de prolactina sérica en el ataque de migraña en mujeres, la relación etiopatogénica precisa de este cambio, no está bien definida; se desconoce la causa y posible relación entre el descenso de la glucemia, ataque de migraña y prolactina.

I N D I C E

TITULO	1
RESUMEN	2
INDICE	3
INTRODUCCION	4
HIPOTESIS	16
PACIENTES Y METODOS	17
RESULTADOS	19
CUADRO No 1 DATOS CLINICOS DE PACIENTES	20
CUADRO No 2 DISTRIBUCION POR SEXOS Y EDADES	20
CUADRO No 3 RESULTADOS DE EXAMENES COMPLEMENTARIOS	21
CUADRO No 4 NIVELES SERICOS DE GLUCOSA EN PACIENTES CON MIGRAÑA	22
GRAFICA No 1 NIVELES SERICOS DE GLUCOSA EN PACIENTES CON MIGRAÑA EN PRE-CRISIS Y EN CRISIS	23
CUADRO No 5 NIVELES SERICOS DE PROLACTINA EN PACIENTES CON MIGRAÑA	24
GRAFICA No 2 NIVELES SERICOS DE PROLACTINA EN PACIETES CON MIGRAÑA EN PRE-CRISIS Y EN CRISIS	25
CUADRO No 6 COMPARACION DE VALORES DE PROLACTINA EN HOMBRES Y MUJERES CON MIGRAÑA	26
DISCUSION	27
CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFIA	32

I N T R O D U C C I O N

La cefalea es un problema complejo y síntoma frecuente de una gran variedad de enfermedades. Su etiopatogenia es diversa.

En 1940 Ray y Wolff (1), clasificaron las estructuras sensitivas de la cabeza en relación al origen de la cefalea :

- 1.- Piel del cuero cabelludo e irrigación sanguínea.
- 2.- Piel y músculos del cuello.
- 3.- Senos intracraneales.
- 4.- Parte de la duramadre (menígea anterior y media).
- 5.- Parte de la duramadre de la base del cráneo.
- 6.- Grandes arterias de la base del cráneo.
- 7.- Nervios craneales (5o, 9o y 10o).
- 8.- Nervios cervicales superiores.

Los tejidos sensitivos dolorosos intra y extracraneales son responsables en la producción de cefalea a través de los siguientes mecanismos (2) :

- 1.- Tracción por compresión o alargamiento longitudinal de los vasos mayores intracraneales.
- 2.- Distensión y dilatación de las arterias intracraneales.
- 3.- Inflamación en o cerca de las estructuras dolorosas, particularmente arterias.
- 4.- Presión directa por masas intracraneales sobre ciertos nervios craneales y cervicales.
- 5.- Contracción sostenida de los músculos del cuello y cabeza.
- 6.- Estimulación nociva por enfermedades del ojo, nariz o senos paranasales.

El Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas y de la Ceguera en E.U.A. en 1962 estableció una clasificación de 14 tipos de cefalea, con inclusión de 5 tipos de migraña (1) :

- 1.- Cefalea muscular de tipo migraña.
 - A.- Migraña Clásica.
 - B.- Migraña Común.
 - C.- Migraña Cluster o arracimada.
 - D.- Migraña Oftalmopléjica y Hemipléjica.
 - E.- Cefalea de la mitad inferior.
- 2.- Cefalea por contracción muscular.
- 3.- Cefalea combinada.
- 4.- Cefalea por reacción nasal.
- 5.- Cefalea por estados conversivos e hipocondríacos.
- 6.- Cefalea vascular no migrañosa.
- 7.- Cefalea por tracción.
- 8.- Cefalea por inflamación craneal declarada.
- 9.- Cefalea por patología nasal.
- 10.- Cefalea aural.
- 11.- Cefalea dental.
- 12.- Cefalea de otras estructuras del cuello y cabeza.
- 13.- Neuritides craneales.
- 14.- Neuralgia craneal.

Por definición, la migraña es un trastorno paroxístico, periódico condicionado por alteraciones en los centros vasomotores centrales, vasos sanguíneos intra y extracraneales, y/o en la microcirculación. Su incidencia en la población general es difícil de evaluar, porque quizá la mitad de los pacientes migrañosos no acuden a consulta médica. En términos conservadores, se ha calculado incidencia en el 5% al 10% de la población (1,2,3). La etiopatogenia no se conoce, pero se han propuesto diversas hipótesis etiológicas, como : 1.- Genéticas. 2.- Metabólicas. 3.- Hormonales. 4.- Vasculares. 5.- Psicofisiológicas. 6.- Ambientales, etc.

Existe una clara relación de la migraña con el sexo. Se conoce su mayor incidencia en mujeres, la etapa más frecuente de inicio del padecimiento coin

cide con el inicio de la función ovárica; está establecida la remisión de crisis en el primer trimestre del embarazo y hay una relación cronológica de crisis migrañosa con etapas premenstruales; también se conoce la posibilidad de remisión en etapas postmenopáusicas (2,3).

Los síntomas precefalea son usualmente unilaterales, transitorios e inconstantes; pueden desarrollarse por un período de 10 a 30 minutos antes del ataque. Los pródromos de la Migraña Clásica, son manifestaciones visuales, sensoriales y motoras (2).

Los síntomas pródromicos, resultan de isquemia asociada a vasoconstricción de ciertas arterias craneales; esto apoyado en hallazgos de estudios de flujo sanguíneo medido por inhalación de radióxeno. La perfusión cortical se identifica durante las primeras horas del ataque, y los arteriogramas cerebrales concomitantemente con escotomas visuales muestran llenado disminuido de las ramas de la arteria carótida interna. Ocasionalmente los escotomas precefalea inducidos por infusión endovenosa de norepinefrina son aliviados por inhalación de anilnitrito o de dióxido de carbono al 10%, ambos potentes vasodilatadores arteriales intracraneales (1).

Hilton y Cuming estudiaron la agregación plaquetaria y estimaron la 5-hidroxitriptamina (serotonina) bajo varias condiciones. Sus hallazgos indicaron que un nivel medio y cantidad de serotonina disminuye durante un ataque de migraña.

Los pacientes migrañosos muestran una agregación plaquetaria mayor que los sujetos normales (1,2,3).

Otras causas posibles de pródromos incluyen, cortocircuitos arteriovenosos del área cortical, actividad plaquetaria y otros elementos celulares.

Los cambios iniciales en la fase precefalea son seguidos por vasodilatación, la cual presumiblemente es la causa de cefalea o fase dolorosa del ataque. Al mismo tiempo de la vasodilatación hay una reacción inflamatoria estéril que inicia cerca de la pared del vaso causando edema e inflamación en la

pared arterial afectada y tejidos circunvecinos.

La fase de vasoconstricción de la migraña dispara cambios tónicos, que condicionan la crisis y la marcha lenta de los síntomas.

Se han realizado estudios dirigidos a determinar los sistemas bioquímicos que controlan la microcirculación y sus reguladores biológicos locales.

Chapman y Wolff han demostrado que una sustancia polipéptida acumulada localmente en el sitio de la cefalea contribuye a una reacción inflamatoria local aséptica. Esta sustancia ha sido llamada neuroquinina, para enfatizar su origen neural y estructura polipéptida; estos autores sugieren que la neuroquinina se forma dentro de los nervios y es secretada durante la actividad neuronal, provocando una verdadera inflamación neurogénica.

Sicuteri estableció que los mastocitos alrededor de los vasos de pequeño calibre contienen sustancias vasoactivas, como serotonina e histamina, las cuales producen dolor, dilatación e incremento de la permeabilidad vascular y estimulan la contracción muscular. También, reportan la existencia de un polipéptido vasodilatador llamado bradiquinina, que se libera a nivel capilar. Sugieren que inicialmente hay una liberación local de catecolaminas con vasoconstricción e incremento del ácido vanilmandélico y 5-hidroxitriptamina urinarios durante el ataque de migraña.

Lancet y colaboradores demostraron que la concentración de serotonina plasmática medida en microgramos por billón de plaquetas desciende bruscamente al inicio del ataque migrañoso, mientras que la excreción urinaria de ácido 5-hidroxiindolacético aumenta.

Hanninton y Harper observaron que durante la administración de tiramina (principal amina presora en ciertos alimentos) puede precipitar un ataque de migraña. Es posible que como la reserpina, la tiramina libere norepinefrina y serotonina de los almacenes tisulares.

Srayer ha sugerido que la histamina es la sustancia responsable del —

control de la microcirculación; considera que la cantidad de histamina formada está directamente relacionada a cambios ambientales y a otros estímulos. — La relación principal entre la histamina y los glucocorticoides explica algunas de las observaciones mayores en pacientes con cefalea migrañosa.

Thomard y Neuman sugieren que los leucocitos basófilos participan en la migraña a través de la acción de la heparina contenida en sus gránulos; la de granulación de los basófilos ocurre en el sitio de la cefalea, liberándose — primero histamina y posteriormente heparina.

La interpretación precisa de las alteraciones electroencefalográficas durante el ataque, no son conocidas. Las anomalías en el electroencefalograma son más frecuentes en pacientes con migraña que en la población control, — pero no existe un patrón diagnóstico específico (4).

Se describen una gran variedad de problemas de personalidad. La hostilidad reprimida con sentimiento de culpa ocurre comúnmente, así mismo otros estados emocionales como : ansiedad, tensión, depresión y excitación sexual. — Los pacientes frecuentemente provienen de familias con patrones de comportamiento rígido.

La observación y análisis de las situaciones en las cuales ocurre la cefalea revela la relación existente entre migraña y stress. La depresión transitoria, irritabilidad, pobre juicio con impulsividad abierta, hostilidad y destrucción pueden ocurrir con el ataque. Como una generalización, el paciente migrañoso es compulsivo, rígido y perfeccionista, encontrando difícil modificar su patrón y adaptarse a situaciones variables e inciertas.

La migraña aunque usualmente es un trastorno benigno, puede marcar un — serio problema psicológico y afectar la capacidad funcional del paciente. Pueden ocurrir secuelas permanentes después de ataques de migraña como ha observado Charcot; ocasionalmente ocurren accidentes cerebrovasculares mayores o — menores; estos incluyen trombosis de vasos cerebrales y retinianos durante la etapa de vasoconstricción; el lóbulo occipital es el más frecuentemente afectado.

tado.

La migraña con síntomas neurológicos y psiquiátricos ha sido categorizada como : fasciopléjica, cerebelar, disfrénica o migraña psíquica. Los síntomas pueden incluir deterioro del estado de conciencia, metamorfopsias, ansiedad intensa, despersonalización y otros cambios (1,2) .

PROLACTINA

La prolactina es una hormona adenohipofisaria producida por las células acidófilas, también llamadas lactótrofos; designándose hormona lactógena por su capacidad para inducción de la lactancia.

La prolactina junto con la hormona de crecimiento y el lactógeno placentario, constituyen el grupo de las hormonas somatomotrópicas.

El avance en el conocimiento de las hormonas proteicas, en este caso específico de la prolactina, se ha hecho posible gracias al notable progreso alcanzado en los métodos de extracción, purificación y caracterización fisico-química de las proteínas; así como lo relacionado a la cuantificación de las actividades biológicas e inmunológicas, análisis de su composición de aminoácidos, secuencia de los mismos y la síntesis de la hormona.

En 1928 se demostró en un extracto del lóbulo anterior hipofisario la capacidad de inducir lactancia en conejas pseudoembarazadas hasta 1933 en que recibe el nombre de prolactina; en 1970 se detectó en sangre por primera vez; en 1971 se comprueba independientemente de la hormona de crecimiento en los humanos; en 1973 se propone la primera secuencia incompleta de aminoácidos constituyentes; siendo hasta 1977 en que se informa de la probable secuencia total de aminoácidos de la misma (5).

Se trata de una haloproteína formada por una cadena polipeptídica de 198 aminoácidos, con un peso molecular de 20.000 A., cuyo NH₂ aa terminal es una leucina (Leu) y el COOH aa terminal, cisteína (Cys); tiene tres (Trp), tres puentes de disulfuro y su punto isoeléctrico es de pH 6,5 o más bajo. Se han podido aislar hasta cinco formas circulantes con distintas actividades biológicas, y de las más importantes son : Little PRL (representa un 80 % de la hormona circulante) y Big PRL (algo menos de un 20 %). Por su cadena única, su heterogeneidad y homología con las PRL porcina, ovina y de rata, en menor con el lactógeno placentario humano, etc., se le han asociado un sin número de acciones tanto en humanos como en animales inferiores (5,6) .

La prolactina se encuentra tanto en hombres como en mujeres, de 1 a 20 - ng/ml y de 1 a 25 ng/ml respectivamente. Los más altos niveles de prolactina en mujeres, quizá se deban a resultado de estímulos de los estrógenos; su producción está sujeta a variaciones fisiológicas las cuales se describen posteriormente (2,3,4,5).

La secreción de prolactina está regulada por el hipotálamo; el cual ejerce un doble control :

1.- Control Inhibidor : La prolactina es la única hormona hipofisaria sometida permanentemente a un control tónico inhibitor mediado por el factor inhibitor de la prolactina (PIF), no identificado plenamente ya que la actividad biológica de éste probable péptido se pierde en las preparaciones para su identificación.

La dopamina es el único factor inhibitor de la prolactina (PIF) que — hasta ahora se ha demostrado.

MacLeod verificó la existencia de receptores dopaminérgicos en la hipófisis (5).

Se ha comprobado que perfundiendo por vía endovenosa dopamina, ésta actúa directamente a nivel hipofisario, puesto que no atraviesa la barrera hematoencefálica.

La liberación de hormona inhibitora de prolactina (P-RIH) por las células transductoras neuroendócrinas en la eminencia media está controlada por — dopamina hipotalámica.

2.- Control Excitador : Está constituido por el factor liberador de prolactina (PRF). Se ha demostrado que con extractos hipotalámicos aumenta la secreción de prolactina en cultivos hipofisarios.

El factor liberador de tirotrófina (TRH) no parece ser un factor fisiológico liberador de prolactina.

Varias aminas biógenas están implicadas en el control excitador :

A.- Serotonina : La secreción y su precursor el 5- hidroxitriptófano provocan una liberación de prolactina. El pico de prolactina inducido por el sueño (específicamente durante los períodos del sueño REM) es inhibido por la metisergida, que bloquea los receptores serotoninérgicos (7).

B.- Acido Gama aminobutírico (GABA) : Inhibe la secreción de prolactina en ratas. Los autores postulan que en humanos actúa estimulando la secreción de prolactina a través del sistema serotoninérgico.

C.- Histamina : Tanto en animales de experimentación como en el hombre es un potente estimulador de la liberación de prolactina.

D.- Noradrenalina : Es poco apoyada, sin embargo drogas que inhiben su recaptación pueden provocar aumento de los niveles de prolactina. Se sugiere que la noradrenalina es la responsable de los picos de prolactina detectados cuando existen situaciones de stress.

Los estrógenos estimulan la secreción de prolactina por una acción directa sobre las células lactótopas, ocasionando intensa proliferación celular, e incremento de las mitosis y aumento de los receptores prolactínicos.

Durante la gestación los niveles séricos de prolactina se incrementan gradualmente.

Los estrógenos utilizados como inhibidores de la lactancia, bloquean la acción de la prolactina a nivel periférico.

La hipoglucemia si es muy intensa, estimula la secreción de prolactina en sujetos sanos; la hiperglucemia disminuye la prolactina pero no en los pacientes diabéticos.

La prolactina aparentemente tiene un mecanismo de retrocontrol, demostrándose que los niveles elevados de prolactina inhiben su propia liberación; esto sugiere un servomecanismo que modula su liberación a través de un feedback corto-hipotalámico (8).

Se estima también la existencia de un ciclo circadiano y su pico máximo

de liberación al principio de la mañana. Su vida media es de aproximadamente 20 minutos con oscilaciones durante el día.

Por su acción dopaminérgica, se ha observado relación con algunos fármacos como :

1.- Agonistas Dopaminérgicos : Inhiben la liberación de prolactina en forma prolongada.

A.- Bromocriptina : 2 bromo alfa ergocriptina (derivado del alcaloide de conejuelo) y compuestos relacionados, estimulan los receptores centrales de dopamina, provocando la liberación de hormona inhibidora, y por lo tanto, suprimen la secreción de prolactina (2).

2.- Psicotr6picos y Neurolépticos : Son medicamentos depletors de catecolaminas, estimulando la presencia de galactorrea y elevando las concentraciones de prolactina.

A.- Reserpina : Provoca hiperprolactinemia por depleción de los almacenes centrales y periféricos de monoaminas, y en ausencia de acción inhibitoria catecolaminérgica, el lact6trofo secreta cantidades elevadas de prolactina.

B.- Alfametildopa : Bloquea la síntesis de catecolaminas, con disminución consecuente del tono dopaminérgico e hipersecreción de prolactina.

Existen variaciones fisiológicas durante el período neonatal, pubertad, ciclo menstrual, embarazo y postparto, así también hay variaciones con actividad física, relaciones sexuales, stress, manipulación materna, etc.

La única acción fisiológica de la prolactina establecida en forma clara es la relacionada con el desarrollo mamario y la lactancia, sin haberse establecido el mecanismo de acción a nivel de la mama. Aunque se propone que en el postparto inmediato por la depleción de estr6genos placentarios existe liberación de prolactina y secreción de leche (2,3,4,5).

Se detallan también acciones a nivel de aparato reproductor masculino y

femenino.

A nivel testicular, se han demostrado receptores específicos para la prolactina, la cual actúa aumentando la capacidad de fijación de la hormona luteinizante y mediando la síntesis de testosterona.

Se ha observado influencia de la prolactina durante la menarquia, mamotropismo, embarazo (a nivel del líquido amniótico por acción osmoreguladora fetal, maduración de la sustancia tensioactiva pulmonar) y acción luteolítica.

Se arguye también la existencia de receptores para prolactina a nivel de riñón, hígado, glándulas suprarrenales, corazón y gónadas (2).

En animales inferiores se han descrito de 80 a 85 funciones, las cuales se relacionan con acciones directas entre gónadas y sinergismo con hormonas esteroideas.

A nivel renal la prolactina actúa directamente sobre el túbulo contorneado proximal, facilitando la acción de la aldosterona sobre el túbulo distal. Se ha demostrado que la administración parenteral de prolactina reduce la diuresis y la excreción de sodio, potasio y agua. Los efectos sobre el riñón probablemente dependen de la modulación de la liberación, o de las acciones de la hormona antidiurética y aldosterona (2, 9).

PLANTEAMIENTO

La migraña es un desorden neurológico común que afecta, según estudios epidemiológicos entre el 5 y 10% de la población (1,2). Es tema de un número importante de estudios médicos por su elevada incidencia, su etiología no precisada, periodicidad y la incapacidad temporal que determina.

Existen diversas teorías acerca de su etiopatogenia; de ellas las más aceptadas son las que se refieren a alteraciones vasomotoras por cambios hormonales y/o anomalías en síntesis, liberación, degradación, e interacción de sustancias vasoactivas endógenas.

Horrobin en 1971 sugirió la relación etiopatogénica entre prolactina y migraña (9,10,11). En 1974 Hinterberger confirmó que la administración de prolactina exógena ejerce efectos sobre la función renal que se traduce por disminución en la excreción de agua y sodio, con expansión secundaria del líquido extracelular e incremento de la osmolaridad sérica; estos efectos aparentemente se relacionan a un efecto permisivo en la acción de la aldosterona sobre el túbulo distal (12). Rozenwerin al emplear agonistas e inhibidores de la secreción de prolactina propició la aparición de crisis migrañosas (13) En 1979 Strang demostró la relación entre prolactina y serotonina, concluyendo en la existencia de receptores específicos para la hormona en riñón, hígado, glándulas suprarrenales, corazón y otros órganos; lo que implica un mecanismo indirecto mediado por serotonina para la generación de migraña (12) Obviamente diferente al mecanismo propuesto previamente y en relación a cambios vasculares por modificaciones del volumen y osmolaridad del líquido extracelular.

Por los antecedentes mencionados se decidió efectuar un estudio prospectivo en un grupo de enfermos con migraña, con objeto de estudiar los cambios de los niveles séricos de prolactina antes y durante un ataque, y definir una posible relación causal, lo que tiene importancia para fines diagnósticos y terapéuticos.

H I P O T E S I S .

LOS NIVELES SÉRICOS DE PROLACTINA SE INCREMENTAN

DURANTE EL ATAQUE DE MIGRAÑA .

PACIENTES Y MÉTODOS .

El estudio se desarrolló del 10. de Marzo de 1983 al 10. de Marzo de 1984 en un total de 67 pacientes, de ambos sexos y con edades entre 7 y 60 años; vistos en la Clínica de Cefalea del Servicio de Neurología del Hospital General " Dr. Darío Fernández Fierro " I.S.S.S.T.E.

En los pacientes se efectuaron estudio clínico y neurológico completo, así como diversos estudios paraclínicos. En él sólo se incluyeron pacientes que cumplieron los siguientes requisitos :

- 1.- Pacientes de cualquier edad, de uno u otro sexo con historia clínica de migraña.
- 2.- Pacientes con exploración física neurológica normal.
- 3.- Pacientes sin patología sistémica asociada, descartada por examen clínico, laboratorio y gabinete.
- 4.- Pacientes sin patología neurológica estructural primaria descartada por examen clínico, laboratorio y gabinete.
- 5.- Pacientes con electroencefalograma normal, o con anomalía mínima no significativa para patología específica.
- 6.- Mujeres sin trastornos menstruales.
- 7.- Ausencia de alteraciones en gammagrafía cerebral, tomografía axial computada y arteriografía cerebral, en los casos en que éstos estudios se realizaron.

La determinación de prolactina sérica en los pacientes incluidos en el estudio, se llevó a cabo bajo el siguiente protocolo :

- 1.- Determinación de prolactina sérica basal por la mañana, en ayunas y en condiciones de reposo físico y sin trastornos emocionales.
- 2.- Suspensión de cualquier medicamento 72 horas antes de la toma.

3.- Determinación de niveles séricos de prolactina durante una crisis de migraña, instruyéndose a los pacientes incluidos, para acudir a cualquier hora a la unidad sin haber ingerido medicamentos.

La determinación de prolactina se realizó por método de radioinmunoanálisis en el Departamento de Hormonas del Centro Hospitalario 20 de Noviembre -- I.S.S.S.T.E. (14).

Además en todos los casos se determinó los niveles séricos de glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio; antes y durante la crisis de migraña.

Los resultados en todos los casos se sometieron al análisis estadístico de " t " pareada de Student.

RESULTADOS

En el cuadro No 1 se muestra la distribución por sexos de los pacientes con cefalea incluidos en el estudio; se observó predominio en el sexo femenino con un 78 %. De los 67 pacientes sólo se estableció diagnóstico de migraña en 14 pacientes (20 %), de acuerdo a los criterios establecidos de éste grupo - 71 % fueron mujeres.

En el cuadro No 2 del grupo de pacientes con migraña, los rangos de edad estuvieron comprendidos entre 8 y 46 años, con promedio de 25 años de edad; — la mayor frecuencia se observó en pacientes entre la segunda y tercera décadas de la vida.

En el cuadro No 3 se muestran los valores de exámenes de laboratorio complementarios de los pacientes con migraña, con los valores promedio y desviación estándar precrisis y durante crisis migrañosa.

En el cuadro No 4 y la gráfica No 1 se muestran las variaciones y los valores séricos de glucosa precrisis y durante crisis de migraña. Al evaluarlos con " t " pareada de Student, se encontró disminución estadísticamente significativa ($P < 0.005$), con descenso promedio sobre los valores basales de un 16.25 %.

Los valores de prolactina precrisis y durante la crisis migrañosa se — muestran en el cuadro No 5 y la gráfica No 2. El rango de variación basal fue de 7 a 24ng/ml; con un promedio de $12.4\text{ng/ml} \pm 1.3\text{ng/ml}$; los valores durante crisis exhibieron un rango de 10 a 34 ng/ml, con un promedio de $15.7\text{ng/ml} \pm 0.9\text{ng/ml}$. No se encontró diferencias estadísticamente significativas.

Conociendo diferencias entre sexos, se decidió evaluar los cambios de — prolactina entre hombres y mujeres del grupo. Los resultados de valores promedio con error estándar de la media, están referidos en el cuadro No 6. En este caso se encontró incremento de los valores de prolactina en ambos grupos durante la crisis de migraña, sólo con significación estadística ($P < 0.05$) en el grupo de mujeres.

C U A D R O N o 1 .
 DATOS CLINICOS DE PACIENTES .

S E X O	C E F A L E A		M I G R A Ñ A	
	No	%	No	%
M A S C U L I N O	15	22	4	29
F E M E N I N O	52	78	10	71
T O T A L	67	100	14	100

C U A D R O N o 2 .
 D I S T R I B U C I O N P O R S E X O Y E D A D E S .

No	NOMBRE	SEXO	AÑOS
1	APS	F	8
2	CJJ	M	13
3	GPG	F	14
4	QPR	F	15
5	SQA	F	15
6	LDM	F	23
7	DCT	F	24
8	ACF	M	24
9	SLJ	M	27
10	GMV	F	28
11	SMV	F	31
12	RSG	F	42
13	BMJ	M	43
14	TMM	F	46

C U A D R O N o 3 .

V A L O R E S D E E X A M E N E S
C O M P L E M E N T A R I O S

		P R E - C R I S I S		C R I S I S		P
G L U C O S A	mg/dl	80.0	\pm 11.45 [*]	67	\pm 11.81	0.005
U R E A	mg/dl	24.9	\pm 8.98	27.3	\pm 8.78	N S
C R E A T I N I N A	mg/dl	1.02	\pm 0.2	1.02	\pm 0.1	N S
S O D I O	meq/ml	138.0	\pm 2.18	139.0	\pm 2.07	N S
P O T A S I O	meq/ml	3.9	\pm 0.4	4.25	\pm 0.38	N S

* $\bar{X} \pm$ D.E.M.

n = 14

Análisis estadístico de t pareada de Student.
Desviación estándar.

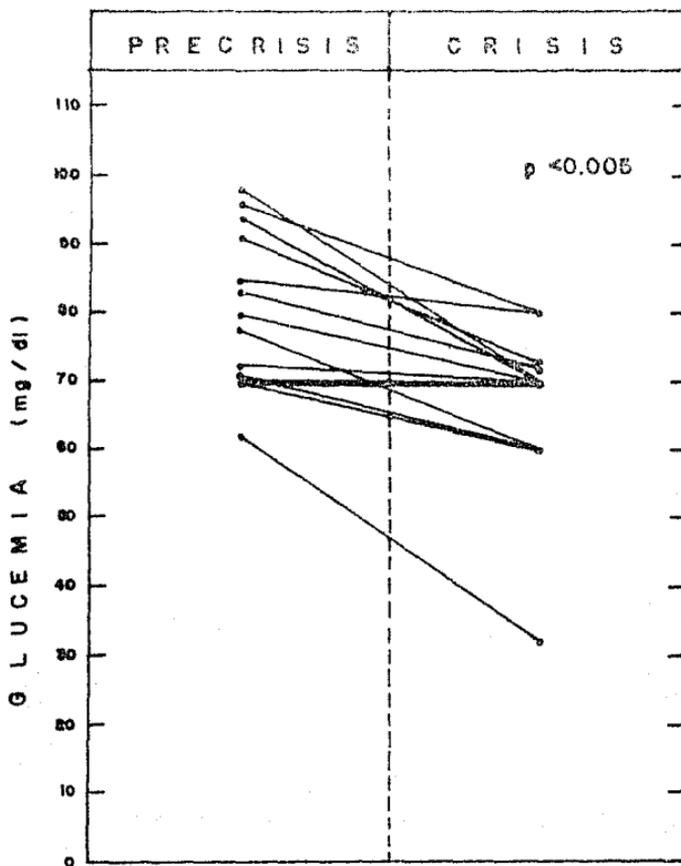
C U A D R O No 4 .

NIVELES DE GLUCOSA SERICA (mg / dl)
EN PACIENTES CON MIGRAÑA .

No	PRE-CRISIS	CRISIS
1	70.0	70.0
2	94.0	70.0
3	85.0	80.0
4	80.0	70.0
5	70.0	70.0
6	77.5	60.0
7	62.0	32.0
8	83.0	72.0
9	96.0	80.0
10	71.0	60.0
11	98.0	70.0
12	72.5	70.0
13	91.0	72.5
14	70.0	60.0
	79.96 ± 3.05 *	66.85 ± 3.16 "

* $\bar{X} \pm$ E.C.M. Error estándar de la muestra.

GRAFICA No. I
CAMBIO DE GLUCOSA SANGUINEA
EN PACIENTES CON MIGRAÑA



CUADRO No 5.

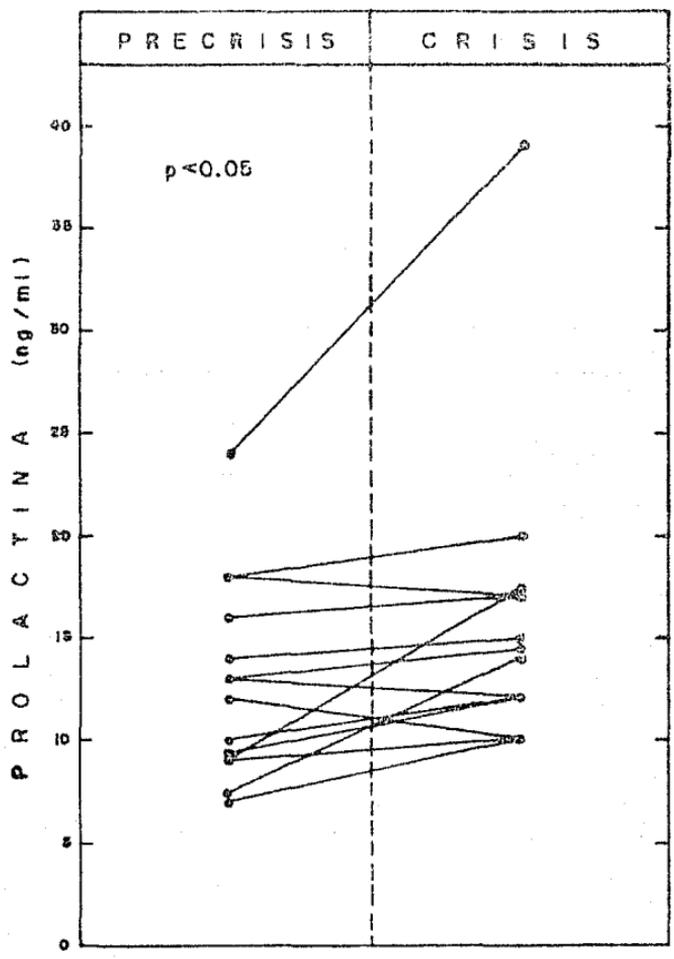
NIVELES DE PROLACTINA SERICA (ng / ml)
EN PACIENTES CON MIGRAÑA .

No.	PRE - CRISIS	CRISIS
1	7.0	10.0
2	10.0	12.0
3	24.0	39.0
4	13.0	12.0
5	12.0	10.0
6	9.0	10.0
7	7.2	14.0
8	14.0	15.0
9	9.0	17.2
10	9.2	12.0
11	16.0	17.0
12	18.0	17.0
13	13.0	14.2
14	18.0	20.0
	12.4 \pm 1.3 *	15.7 \pm 0.9 *

* $\bar{X} \pm$ E.E.M.

Error estándar de la media.

G R A F I C A No. 2
CAMBIO EN PROLACTINA SERICA
EN PACIENTES CON MIGRAÑA



Analisis estadistico de "t" pareada de Student.

C U A D R O N o 6 .

COMPARACION DE VALORES DE PROLACTINA
EN HOMBRES Y MUJERES CON MIGRAÑA .

SEXO	PRE-CRISIS	CRISIS	P
MASCULINO	12.7 \pm 2.0 ^a	16.0 \pm 1.7 ^b	NS
n = 4			
FEMENINO	12.6 \pm 1.7	15.0 \pm 2.3	0.05
n = 10			

\bar{x} \pm E.E.M

Análisis estadístico de t pareada de Student.
Error estándar de la media.

DISCUSION

La cefalea es motivo de envío frecuente de pacientes a estudio neurológico. De estos casos, un número considerable corresponden a enfermos con migraña. Los recursos diagnósticos disponibles, clínicos y paraclínicos permiten en la mayor parte de los casos definir con precisión el diagnóstico de migraña por exclusión de otras causas de cefalea.

De nuestro estudio, la incidencia del 20 % de migraña en un grupo de enfermos remitidos a la clínica de cefalea del Servicio de Neurología, destaca la incidencia importante de esta patología en la población, aunque obviamente con cifras más elevadas a las reportadas en la población general (1), como es de esperar por la selección de la muestra de enfermos referidos a atención especializada.

La alta incidencia de migraña, la incapacidad temporal que determina y el desconocimiento de una causa etiológica precisa han determinado múltiples estudios sobre este padecimiento; como consecuencia, los recursos terapéuticos, sin una causa etiológica precisa, sólo se limitan a tratamiento sintomático y preventivo empírico (1,2,16).

El propósito fundamental del presente estudio fue corroborar modificaciones en los niveles séricos de prolactina en pacientes durante la crisis de migraña, tratando de establecer una relación causal, considerando los antecedentes reportados del efecto de la prolactina a nivel renal y el metabolismo del agua y la sal y/o sus interacciones con otras sustancias vasoactivas (9,10,11,12).

En los criterios de selección de pacientes se excluyeron a los portadores de patología sistémica como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, nefropatías y otras que conocidamente pueden alterar los niveles séricos de prolactina (2,3,6). En todos los casos incluidos, se descartó la presencia de patología neurológica estructural primaria.

El protocolo de estudio se diseñó en base a establecer diferencias en -

los niveles séricos de prolactina de la población en estudio por comparación de valores pre-crisis y durante la crisis migrañosa. La toma de muestras basales (Pre-crisis) se realizó en condiciones similares para todos los casos ; lo impredecible de las crisis determinó que la toma de muestras en esta fase de ataque migrañoso fuera a distintas horas del día y en situaciones poco controlables, constituyendo una variable que se ignoró. Sólo se insistió en la toma de productos para laboratorio dentro de la primera hora del inicio de la cefalea.

En los resultados del estudio, se confirmó el predominio de esta patología en mujeres, como es conocido. La mayor incidencia entre la segunda y tercera década de la vida también confirmó lo referido en la literatura sobre la historia natural del padecimiento. A excepción de la paciente de ocho años de edad, la mayor parte del grupo correspondió a adultos jóvenes y los cambios en la prolactina y otras variables biológicas esperadamente son mínimos, por lo que el grupo fue homogéneo.

Los resultados de los exámenes complementarios que se efectuaron nos permitieron confirmar la ausencia de trastornos metabólicos de carbohidratos y función renal.

Los resultados del sodio y potasio séricos no exhibieron cambios significativos, explicables por las condiciones de función renal normal y no son útiles para demostrar los efectos de la prolactina a nivel renal, ya que esto sólo puede realizarse por estudios de balance metabólico y pruebas de excreción renal, que no se contemplaron en el estudio.

Resaltó el hallazgo del descenso de la glucosa sanguínea durante la crisis de migraña, en relación a los valores basales, con resultados altamente significativos estadísticamente ($P < 0,005$). Sólo en un caso la disminución llegó a rangos de hipoglucemia franca (Caso No 7), sin asociarse a manifestaciones clínicas. La relación entre hipoglucemia y migraña no está definida. Así mismo, es un hecho que llama la atención, ya que se conoce que sólo la —

hipoglucemia severa es un estímulo de secreción de prolactina en sujetos normales, hecho que no se observó en los pacientes del estudio y que aparentemente no pudo influenciar notablemente los resultados de la hormona (2,3). La causa de esta tendencia al descenso de los niveles de glucosa sanguínea no son claras, pero pueden relacionarse a las características clínicas de migraña en que son frecuentes la náusea, el vómito y el rechazo a los alimentos — que pueden generar este cambio.

En las determinaciones de prolactina sérica, con el método de radioinmunoanálisis que se utilizó, los valores de todos los casos en condiciones basales y durante el ataque resultaron dentro de límites de normalidad aceptados, excluyendo la existencia de hiperprolactinemia en el grupo estudiado. Al evaluar los resultados de prolactina en el grupo total, incluyendo hombres y mujeres, se encontró tendencia al incremento de los valores de la hormona durante la crisis de migraña, aunque sin resultar con significación estadística. Cuando se analizaron los resultados por sexos, se corroboró incremento de los niveles de la hormona con significación estadística ($P < 0.05$) sólo en mujeres. Desconocemos el significado exacto de este resultado, aunque ésta tendencia puede reflejar diferencias intersexuales aceptadas de prolactina en la población normal (1,2,3).

Sin embargo, la hipótesis del estudio se confirmó con los resultados evaluados en el grupo de mujeres con migraña. Lo limitado del número de varones en nuestro estudio no permite establecer conclusiones mayores sobre diferencias intersexuales.

Al no encontrar niveles de prolactina en rangos para considerar hiperprolactinemia en los casos del estudio, aceptando su relación causal con la crisis migrañosa, sólo nos permite inferir que en ésta población puede existir una mayor sensibilidad a los efectos biológicos de la hormona incluso a titulaciones relativamente bajas. Por el diseño del estudio, no podemos precisar varios hechos, como : 1) La relación cronológica entre incremento de la prolactina y la aparición del ataque de migraña, 2) Los niveles máximos de in—

cremento de la prolactina durante el ataque, 3) la relación o interrelación con otras sustancias vasoactivas, como la reportada con serotonina y otras más (7) y 4) Los cambios de los niveles de la hormona en la fase de remisión del ataque.

CONCLUSIONES

1) Se confirmó la existencia de incremento de prolactina en pacientes con migraña en la fase de crisis; sin llegar a ser hiperprolactinemia.

2) Los incrementos sólo resultaron estadísticamente significativos en el grupo de mujeres del estudio; lo limitado del número de hombres incluidos no permitió establecer diferencias intersexuales y este hecho requiere confirmación por estudios posteriores.

3) Al encontrar niveles séricos de la hormona dentro de límites aceptados como normales, sugiere como posibilidad la existencia de una mayor susceptibilidad a los efectos biológicos de la prolactina en pacientes migrañosos; como consecuencia se requieren estudios posteriores en que experimentalmente puedan producirse ataques con la administración exógena de prolactina y definir en forma precisa su relación etiopatogénica.

4) Se demostró descenso de glucosa sérica en el grupo de estudio durante la crisis de migraña. Su origen, posible relación con el ataque migrañoso y los niveles de prolactina se desconocen, y justifican estudios posteriores al respecto.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Friedman, P. Arnold. Headache. en Clinical Neurology. Harper, R.O.W. Edición 75. Chicago, Illis. Vol. 2. 1-24 pp. 1979.
- 2.-Bowman, C.W. Migraña. Prolactina. en Farmacología, Bases Bioquímicas y Patológicas. Aplicaciones Clínicas. Bowman, C.W. 2a. Edición. México, D.F. Nueva - Editorial Interamericana, 6.15, 11.38, 12.17, 16.33, 19.8-9, 20.1-12, 20.50 pp. 1984.
- 3.-Kohler, O.P. Sección Endocrine Disease of the Hypothalamus and Anterior Pituitary. en Principles of Internal Medicine Harrison's. 9a Edición. N.Y. Editorial Mc Graw Hill Kobakusha.
- 4.-Hagemann, P. ABC de Electroencefalografía. Migraña la edición. México, D.F. - Masson Editores. Abril 1-8 pp. 1982.
- 5.-Valverde, C. Nuevos conceptos sobre fisiología y patología Hipotálamo-Hipofisaria. México, D.F. Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. 39-50 pp. 1982.
- 6.-Del pozo, E.: Prolactin. Horm. Res. 10:143:174. 1979.
- 7.-Mendelson, W.B.: Methysergide Suppression of sleep-related prolactin secretion. J. Clin. Invest. 56 : 600. 1975.
- 8.-Herber, D.C.: Evidence of autoregulation of hormone secretion by prolactin. Endocrinology. 104: 97. 1979.
- 9.-Horrobin, D.: Action of prolactin on human renal function. The lancet. 7 : 352. 1971.
- 10.-Horrobin, D.: Prevention of migraine by reducing prolactin levels. The - Lancet. 777. 1973.
- 11.-Horrobin, D.: Prolactin and Migraine. The lancet 717. 1974.
- 12.-Hintenberge, H.: The possible relationships of serotonin to the migraine - syndrome. Res. and Clin. Est. on Headache. 2: 29. 1969.
- 13.-Rozenzweig, M.: Prolactin levodopa and migraine. The lancet. 451. 1974.
- 14.-Frantz, A.G.: Prolactin. New. Engl. J. of Med. 298,4: 201. 1978.
- 15.-Wayne, W.D.: Bioestadística. Bases para el análisis de las ciencias de la salud. Cap. 5. México. D.F. la edición 2a reimpression. Editorial LIMUSA. 119 154 pp. 1980.
- 16.-Welch, K.A.: Similarities in biochemical effects of cerebrovascular disease and migraine. Bioch. of migraine and stroke. edición 23. Raymond Greene. New York. Raven Press. 1-8 pp. 1978.