



11217  
60  
22y

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**  
**HOSPITAL CENTRAL SUR DE CONCENTRACION NACIONAL**  
**P E M E X**

**DETERMINACION DE LAS VARIACIONES  
HORMONALES EN LAS PACIENTES HIPER-  
PROLACTINEMICAS**

**TESIS DE POSTGRADO**

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN;  
LA ESPECIALIDAD DE  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
P R E S E N T A :

**DRA. GUADALUPE GONZALEZ RODRIGUEZ**

**FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está 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.

## **I N D I C E**

### **I. PROTOCOLO**

### **II. INTRODUCCION**

- 1. Prolactina**  
Fisiología bioquímica.
- 2. Gonadotropinas hipofisarias.**
- 3. Hiperprolactinemia, fisiopatología**
- 4. Neurofisiología (sistemas dopaminérgicos)**
- 5. Bromocriptina**

### **III. MATERIAL Y METODOS**

### **IV. RESULTADOS**

### **V. DISCUSION**

### **VI. CONCLUSIONES**

### **VII. BIBLIOGRAFIA**

**PROCOLO**

**TESIS RECEPCIONAL DE LA ESPECIALIDAD DE  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**TITULO. DETERMINACION DE LAS VARIACIONES HORMONALES  
EN LAS PACIENTES HIPERPROLACTINEMICAS**

**FECHA. FEBRERO DE 1990.**

**AUTOR. DRA. GUADALUPE GONZALEZ RODRIGUEZ**

**ASESOR. DR. TOMATIUH HERRERA SUASTEGUI  
DR. GUILLERMO TROSINO  
Médicos adscritos al servicio de Ginecología  
Obstetricia.**

**SE TRATA DE UN ESTUDIO PROSPECTIVO  
LONGITUDINAL ANALITICO DE UNA COHORTE**

## DISEÑO DE PROTOCOLO

### Objetivos

1. Determinar las variaciones hormonales en las pacientes hiperprolactinémicas tratadas con bromocriptina
2. Determinar la eficacia de la Bromocriptina

### Hipótesis

La Bromocriptina en pacientes hiperprolactinémicas induce cambios sobre la prolactina, progesterona, estrógenos, FSH y LH.

### Muestra

16 pacientes que asistieron a la Clínica de Esterilidad con diagnóstico de hiperprolactinemia.

### Ubicación espacio temporal

Del 1° de enero de 1989 al 29 de noviembre de 1989 en el Hospital Central Sur de Petróleos Mexicanos.

**Criterios de Inclusión**

Pacientes que asisten a la Clínica de Esterilidad y que presentan como causa de esterilidad hiperprolactinemia.

Pacientes entre 15 y 35 años de edad.

**Criterios de exclusión**

Pacientes con otras causas de anovulación crónica

Pacientes con síndromes endócrinos específicos

**Criterio de eliminación**

Las pacientes que presentan reacción al medicamento (náusea, vómito, cefalea, astenia, diarrea).

Pacientes que no concluyen el tratamiento.



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

## INTRODUCCION

La estabilidad de la pareja humana se complementa al lograr el nacimiento de un hijo, éste como una prueba de perfección trasciende hacia la sociedad para ampliar su comunidad en actos de solidaridad que tienden a la superación. El desarrollo psicológico se pone a prueba para medir la posición de cada uno frente a la persona que acaba de llegar al mundo. A partir de ese equilibrio, el niño llega para completar esa necesidad humana de proyectarse más allá de sí mismo. El hombre y la mujer han logrado, por medio de esa unión, ir más allá y el matrimonio como institución ha consolidado su permanencia con la formación de la familia.

El matrimonio estéril siente la necesidad de trascender. Como pareja y como persona, los dos y cada uno de los cónyuges. Por eso es que el matrimonio estéril requiere de parte del médico una fuerte dosis de comprensión y apoyo. Concorre a la consulta en razón de una dolencia social o espiritual no física. Con frecuencia la situación prolongada de su estado ha llevado a un nivel de angustia que altera la buena relación de la pareja o la actitud de uno de los cónyuges frente a la sociedad.

Después de una valoración exhaustiva de la esterilidad, el médico debe platicar cuidadosa y honestamente con la pareja

respecto a sus posibilidades de procreación. A veces, la valoración aludida carece de tal culminación y se deja a los pacientes sin una idea clara de sus posibilidades para concebir.

Algunas mujeres pueden considerar la maternidad como expresión última de su identidad biológica, y sin duda algunos hombres consideran la paternidad como afirmación suprema de su masculinidad. Es por ello que el conocimiento de su incapacidad para la procreación puede tener consecuencias psicológicas para uno o ambos miembros de la pareja que lleguen más allá de la simple ausencia de hijos o de la función de crianza.

El apoyo a la pareja estéril o infértil requiere en verdad conocimientos crecientes. La ciencia médica aporta permanentemente progresos en todos los niveles mediante investigaciones que escudriñan los ámbitos más íntimos del mecanismo de la reproducción.

La hiperprolactinemia con manifestaciones clínicas o sin ellas juega un papel importante dentro de los factores de esterilidad. De tal forma que en el estudio del factor endócrino-ovárico de esterilidad la hiperprolactinemia alcanza hasta un 20% de los casos.

El manejo de la hiperprolactinemia aún en caso de tumores hipofisarios se lleva a cabo actualmente mediante el uso de bromocriptina variando únicamente la dosis y el tiempo de administración.

Por lo anterior, en este estudio se determinan los niveles de estrógenos, progesterona LH, FSH y prolactina antes y después del tratamiento con el objeto de observar su comportamiento durante el manejo con bromocriptina.

## **PROLACTINA**

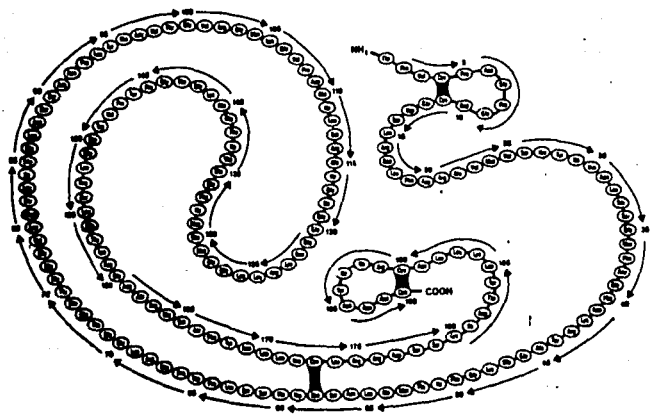
### **Fisiología, Bioquímica.**

La prolactina como hormona hipofisaria fue identificada en animales inicialmente como resultado de su capacidad para inducir secreción de leche en la coneja pseudogestante. Este efecto es la respuesta biológica que llevó a su descubrimiento y designación temprana con el término de hormona lactógena (24). Como hormona hipofisaria independiente fue identificada en la especie humana por Frantz y Kleinberg en 1970; aislándose posteriormente en 1972 por Guyda y Hardy, como una cadena formada por 198 aminoácidos, siendo descrita su secuencia molecular por Shome y Parlow en 1977.

Su aislamiento condujo a un método de radioinmunovaloración específica muy sensible y por medio de este instrumento diagnóstico ha sido determinado y descrito en un buen número de informes los niveles de prolactina en situaciones clínicas normales y anormales en la especie humana. Se han efectuado hasta la fecha una amplia variedad de estudios in vitro e in vivo en el hombre y en animales de experimentación.

Las acciones de la prolactina sobre la reproducción en la mujer son:

Prepuberales	Mamotrópica Inhibición de desarrollo folicular ovárico Inhibición de la secreción pulsátil de GnRh
Embarazo	Líquido amniótico - Función osmoreguladora - Maduración del agente tensioactivo pulmonar Posible papel en la preeclampsia Desarrollo de la mama para lactancia Otras
Puerperio	Iniciación de la lactancia



PROLACTINA HUMANA.

Polipéptido compuesto de 198 aminoácidos

## GNADOTROPINAS HIPOFISIARIAS

### Fisiología y ciclo menstrual

#### **Prolactina en la mujer normal.**

Durante la pubertad es sin duda evidente la divergencia entre niveles medios de prolactina sérica en mujeres comparados con los correspondientes al hombre. En los años menárquicos el nivel medio de prolactina en el suero es netamente más alto que el encontrado en hombres de edad equiparable. Se explica adecuadamente esta diferencia por el incremento relativo de estrógenos circulantes en la mujer.

Las concentraciones séricas de prolactina durante el ciclo menstrual son significativamente más altas en la fase luteínica en comparación con la preovulatoria del ciclo todavía perdura la controversia respecto a la ocurrencia de una elevación máxima en la mitad del ciclo asociada con la oleada de hormona estimulante del folículo (FSH) y de hormona luteinizante (LH), precisamente hacia la mitad del ciclo.

La prolactina se eleva en la pubertad ya en el estadio II de Tanner, coincidiendo con el aumento de estrógenos circulantes. No hay un ritmo circadiano de prolactina pero sí pequeñas variaciones a lo largo del día. Aumenta con el

sueño profundo y desciende con el más superficial, en la fase de movimientos oculares rápidos (44).



### HIPERPROLACTINEMIA. FISIOPATOLOGIA

La causa de la disfunción menstrual relacionada con hiperprolactinemia parece ser una alteración a nivel de la GnRH hipotalámica. Casi todas las pacientes hiperprolactinémicas cursan con concentraciones de FSH y LH hipofisarias algo disminuidas. En comparación con las de mujeres normales, las mujeres hiperprolactinémicas con amenorrea pueden tener concentraciones muy bajas de 17 -beta estradiol sérico relacionadas con niveles anormales bajos de gonadotropinas, lo que indica una disfunción central.

Las gonadotropinas hipofisarias (FSH LH) se secretan en modo intermitente casi cada 60 a 90 minutos en mujeres normales. Hay una buena correlación entre la secreción hipotalámica de GnRH y el aumento periférico de LH hipofisaria. La determinación de la pequeñas secreciones de LH periódicas requieren una toma de muestras constantes (cada 10 minutos). Las mujeres hiperprolactinémicas parecen tener una menor frecuencia de secreción pulsátil de LH. Se ha demostrado que la administración de bromocriptina aumenta la frecuencia de la secreción episódica de LH hipofisaria, junto con una disminución de la concentración de prolactina sérica.

Casi todos los autores están de acuerdo en considerar valores de hiperprolactinemia superiores a 25 ng/ml. Con prolactina superior a 100 ng/ml, el 57% de los pacientes muestran tumor y según otros autores (21) por encima de los 200 ng/ml de prolactina el 80% de los pacientes presentan tumor hipofisiario.

La hiperprolactinemia también se ha relacionado con signos clínicos de exceso de andrógenos ya sea aumento del crecimiento piloso o de la concentración circulante de testosterona o de dehidroepiandrosterona (54,57) No hay pruebas convincentes de un efecto directo de la prolactina sobre la esteroidogénesis suprarrenal, que expliquen el aumento de la concentración de andrógenos. Se ha demostrado una correlación entre la hiperprolactinemia y una disminución en la globulina captadora de testosterona/estrógenos, junto con un aumento relativo de la testosterona libre, podría explicar los signos clínicos de hiperandrogenismo.

También se ha relacionado la hiperprolactinemia con deficiencia de la fase luteínica (27). Se desconocen los mecanismos por los que la prolactina aumentada pudiera originar dicha deficiencia. Las mujeres con dicha deficiencia de la fase luteínica tiene una respuesta excesiva de prolactina tanto a TRH como a metoclopramida (antagonista de la dopamina). Estos datos señalan que puede haber una

disfunción central del metabolismo de dopamina en estas mujeres.

Las principales causas de la producción anormal de prolactina son múltiples. Sin duda la causa más frecuente es la administración de sustancias tranquilizantes o psicotropas productoras de hiperprolactinemia. A veces existe ya una hiperprolactinemia subyacente que se amplifica con la administración de estos agentes. Por ello es importante aplazar la determinación de prolactina hasta la desaparición del efecto farmacológico de todos estos agentes para poder excluir una alteración que, de otro modo, pasaría inadvertida.

#### **FACTORES QUE ELEVAN LA PROLACTINA**

##### **Fisiológicos**

1. Feto y recién nacido
2. Estimulación del pezón
3. Gestación y postparto
4. Estrés (hipoglucemia)
5. Coito
6. Sueño

##### **Patológicos**

1. Hipotalámicos

- Tumores
- Sarcoidosis
- Postencefalitis
- Hand-Schuller-Christian
- Idiopática

2. Tumores hipofisarios

- Productores de prolactina (40-60%) (con y sin galactorrea)
- No funcionantes (menos del 50%)

3. Tumores con producción ectópica de prolactina

- Carcinoma broncopulmonar
- Hipernefroma
- Enfermedad trofoblástica

4. Sección o interrupción del infundíbulo

- Traumática
- Quirúrgica
- Compresiva

5. Hipotiroidismo

6. Insuficiencia renal crónica (20-70%)

7. Lesiones de la pared torácica.

- Herpes Zoster
- Tumores
- Cirugía
- Traumatismos

8. Idiopáticos

Las pacientes infértiles con aumento de la concentración de prolactina suelen tener alguna manifestación de disfunción ovulatoria que explica su estado.

Ha habido un debate constante acerca de la utilidad de un agonista de la dopamina para el tratamiento de mujeres infértiles con concentraciones séricas normales de prolactina y hay pruebas de una secreción intermitente aumentada de esta hormona en algunas de ellas. Se encontró aumento notorio de la prolactina durante la primera parte de la mañana (1.00 a 5.00 a.m.) , relacionado con el sueño demostrado en mujeres infértiles en comparación con las mujeres fértiles (11). También se ha logrado la detección de aumentos intermitentes de la concentración de prolactina en mujeres infértiles inmediatamente antes de la menstruación.

A estas mujeres infértiles se les ha denominado "mujeres pico" debido a la naturaleza intermitente del aumento de la concentración de prolactina y parecen reaccionar bien al tratamiento con bromocriptina, aunque no se ha hecho un estudio con grupo control para demostrarlo.

La administración de metoclopramida, sulpirida, o ambos antagonistas de la dopamina, a mujeres normales aumenta la concentración de prolactina sérica y modifica la maduración folicular (38, 39) Se retarda el desarrollo del folículo, con disminución de su diámetro, según se demuestra por ultrasonido principalmente en los de tipo secundario.

## NEUROFISIOLOGIA

### Sistemas dopaminérgicos

La succión mamaria es el estímulo más potente de la secreción de prolactina hipofisiaria (4). El pezón tiene terminaciones nerviosas aferentes cuya estimulación adecuada produce secreción rápida de prolactina hipofisiaria. Ocurren disminuciones pequeñas de la secreción de Dopamina, después de un estímulo de succión simulado. Estos cambios de la secreción de Dopamina no son suficientes para contribuir a la secreción de Prolactina y el aumento de su concentración sérica relacionados con la succión, lo que sugiere que hay un factor liberador de prolactina en estas circunstancias.

La secreción de prolactina producida por la succión en mujeres puerperas y ratas se inhibe después de un tratamiento a base de compuestos antiserotoninérgicos (19, 45) dato que indica una participación importante de las neuronas serotoninérgicas en ella. Las pruebas experimentales actuales no diferencian entre el efecto directo de la serotonina en la hipófisis y una regulación del recambio hipotalámica de dopamina como mecanismo de acción.

Otra neurohormona, la hormona liberadora de tirotrópina (TRH), también estimula la secreción de prolactina hipofisiaria y cuando se estudió por primera vez, se descubrió que daba lugar a la secreción de hormona estimulante de tiroides (TSH), en la hipófisis por lo que recibió dicho nombre. Estudios subsecuentes con TRH han demostrado una secreción cuantitativamente mayor de prolactina que de TSH. No parece que la secreción hipotalámica de TRH sea un mecanismo fisiológico para la secreción de prolactina. Estudios en puerperas lactantes han demostrado que hay poco cambio, si acaso de la secreción de TSH hipofisiaria y de la función tiroides periféricas relacionada con la secreción de prolactina inducida por la succión, datos que se interpretan como indicadores de una función pequeña, si acaso, de la TRH en la secreción fisiológica de prolactina hipofisiaria. Hay un péptido intestinal vasoactivo que produce secreción de prolactina y se considera un factor liberador potencial. Dicho péptido parece aumentar la secreción de prolactina por un efecto autocrino. La adición de un anticuerpo para el péptido intestinal vasoactivo en células hipofisarias aisladas inhibe la secreción de prolactina, también se ha demostrado que la oxitocina inhibe la secreción de prolactina en ratas. No se conoce con precisión un efecto de la oxitocina en la secreción de prolactina en seres humanos.



La modulación de la secreción de prolactina hipofisaria depende de hormonas tiroideas y esteroideas, principalmente estrógenos. Las concentraciones de prolactina periférica son comparables en niñas prepúberes. Durante la pubertad aumenta la concentración circulante debido a los estrógenos en las mujeres y de testosterona en el hombre. Los estrógenos tienen un mayor efecto en la concentración de prolactina periférica y producen una mayor concentración de la hormona durante la etapa de la menarquía que en hombres de edad similar.

Las mujeres postmenopáusicas y los hombres de la misma edad, tiene concentraciones similares de prolactina debido a la declinación relacionada con el estado hipoestrogénico de la menopausia.

Durante el embarazo, la concentración de prolactina se incrementa progresivamente al aumentar esteroides y en número de lactótrofos hipofisarios, en relación con la concentración creciente de estrógenos. En los hombres que reciben estrógenos la concentración de la prolactina periférica se eleva hasta alcanzar las cifras propias de mujeres. Hay un aumento cuantitativo de lactótrofos hipofisarios en los hombres con tratamiento estrogénico. Los estrógenos también aumentan la prolactina hipofisaria inducida por TRH y las mujeres tienen una respuesta mucho mayor que los hombres

después de la administración de TRH. La discrepancia en la respuesta de la prolactina a la TRH en ambos sexos, disminuye cuando los hombres reciben estrógenos.

Parece ser que otros esteroides no participan de manera primordial en la secreción de prolactina y aunque ésta tiene una concentración mucho mayor en la fase luteínica del ciclo en comparación con las fases preovulatorias, la administración de agentes progestacionales exógenos no modifica mucho la concentración basal de prolactina.

La hormona tiroidea ( $T_4$ ) también regula la secreción de prolactina por la hipófisis y se han encontrado concentraciones elevadas de la primera en pacientes hipertiroideas, que inhiben o disminuyen la secreción de prolactina inducida por TRH.

Por el contrario, la concentración baja de hormona tiroidea en la paciente hipotiroidea eleva la concentración basal de prolactina e incrementa excesivamente la prolactina sérica después de una estimulación con TRH.

Se sabe que muchas sustancias farmacológicas modifican la secreción de prolactina, sobre todo por alteración de la biosíntesis hipotalámica de dopamina o de su secreción, que

es tanto un neurotransmisor como el factor inhibidor de prolactina.

Para la síntesis de dopamina dentro de la neurona, es necesario la tirosina que es el precursor circulante captado y convertido en dopa dentro de las células. A continuación ésta es reducida por la Dopa-decarboxilasa para producir dopamina, que se almacena en la neurona y se secreta hacia la unión intraneuronal bajo un estímulo adecuado, para unirse a receptores específicos en la membrana celular postsináptica. Después de secretada del receptor postsináptica, la dopamina es absorbida nuevamente por la célula presináptica y se metaboliza a noradrenalina.

Los principales medicamentos de uso clínico que modifican este proceso fisiológico son los antidepresores tricíclicos y la fenotiazina, compuestos que inhiben la unión de dopamina con el receptor postsináptico. Estos agentes pueden actuar ya sea modificando la biosíntesis de dopamina, su metabolismo, o ambas cosas, de manera que hay una reducción relativa de su concentración normal y la concentración de prolactina sérica aumenta.

Se ha demostrado que la administración oral de Dopa disminuye la concentración de prolactina sérica y tiene un lapso de acción de cuatro a seis horas. La dopamina misma no es

activa por vía oral, pero cuando se administra por vía intravenosa suprime las concentraciones elevadas de prolactina. Desde hace más de 10 años se dispone en la clínica de un agonista de dopamina activo por vía oral, un compuesto alcaloide del ergot conocido como bromocriptina (parlodel), que inhibe la secreción hipofisaria de prolactina y tiene un lapso de acción mayor de 12 horas (21).

La bromocriptina no estimula los receptores corporales de dopamina, pero inhibe la secreción de prolactina en el lactótropo hipofisario.

### **BROMOERGOCRIPTINA**

La Bromocriptina es un derivado del ácido lisérgico. La adición de su átomo de bromo hace que este alcaloide sea un potente agonista dopaminérgico con preferencia por los receptores D<sub>2</sub>.

Prácticamente todas las acciones farmacológicas de la bromocriptina obedecen a la estimulación de los receptores de dopamina en el SNC, Sistema Cardiovascular, eje hipofisohipotalámico y tracto gastrointestinal.

#### **Farmacocinética.**

La bromocriptina se absorbe con rapidez del tracto gastrointestinal, pero sólo en parte (un 30%). Las concentraciones máximas en el plasma ocurren entre una hora y media a 3 horas de la administración oral, y la vida plasmática media es de unas 3 horas. Aunque muchos metabolitos de la bromocriptina no han sido identificados todavía, no serían activos. Su enlace a proteínas plasmáticas es de 96%. La mayoría de sus metabolitos se excretan con la bilis.

#### **Mecanismo de acción.**

El parlodel inhibe la secreción de prolactina, sin influir sobre los niveles normales de las otras hormonas. Sin embargo, es capaz de reducir los niveles anormalmente elevados de la hormona de crecimiento (GH) en pacientes afectos de acromegalia. Estos efectos se deben a la estimulación de los receptores dopaminérgicos.

Como inhibidor específico de la secreción de prolactina, puede emplearse para prevenir o suprimir la lactación fisiológica, como para tratar los estados patológicos inducidos por la prolactina. En la amenorrea y/o ausencia de ovulación (con o sin galactorrea), el parlodel puede utilizarse para restablecer los ciclos menstruales y la ovulación.

Además, la bromocriptina ha demostrado detener el crecimiento o reducir el tamaño de los adenomas hipofisarios secretores de prolactina (prolactinomas).

La bromocriptina mejora los síntomas clínicos del Sd. del ovario poliquístico al restablecer un tipo normal de secreción del LH:

En pacientes con enfermedad benigna de mama, la bromocriptina reduce el tamaño y número de quistes y/o nódulos de la mama y

alivia el dolor de mama con frecuencia asociado a dichas enfermedades al normalizar el desequilibrio progesterona/estrógenos subyacente.

#### Indicaciones

1. Trastornos del ciclo menstrual e infertilidad femenina dependientes de la prolactina.
  - a. Estados hiperprolactinémicos y aparentemente normoprolactinémicos.
  - b. Amenorrea (con o sin galactorrea), oligomenorrea.
  - c. Defecto de la fase luteínica
  - d. Trastornos hiperprolactinémicos y atrógenos (drogas, etc.)
  
2. Infertilidad femenina dependiente de la prolactina.
  - a. Sd. de ovario poliquístico
  - b. Ciclos anovulatorios (por antiestrógenos).
  
3. Prolactinomas.
  - a. Tratamiento conservador de microadenomas o macroadenomas hipofisarios secretores de prolactina.
  - b. Antes de las intervenciones quirúrgicas si el nivel de prolactina es todavía elevado.
  
4. Acromegalia

- a. Como coadyuvante o en casos especiales como alternativa de las intervenciones quirúrgicas de la radioterapia.
5. Inhibición de la lactación.
    - a. Prevención de la lactación (postparto, postaborto).
    - b. Supresión de la lactación ya establecida.
  6. Enfermedad mamaria benigna.
  7. Hiperprolactinemia masculina.
    - a. Hipogonadismo dependiente de la prolactina (oligospermia, pérdida de la libido, impotencia).

#### **Preparados y dosis.**

El mesilato de bromocriptina (parlodel) se expende en tabletas de 2.5 mgs y en cápsulas de 5 mgs. La dosis inicial de bromocriptina es de 1.25 mgs, administrada dos veces por día junto con las comidas. Luego se aumenta cada 2 a 4 semanas a razón de 2.5 mgs/diarios. La dosis máxima es de 100 mg por día. La mayoría de los pacientes responden a una dosis diaria total de 5 a 7.5 mgs (38).

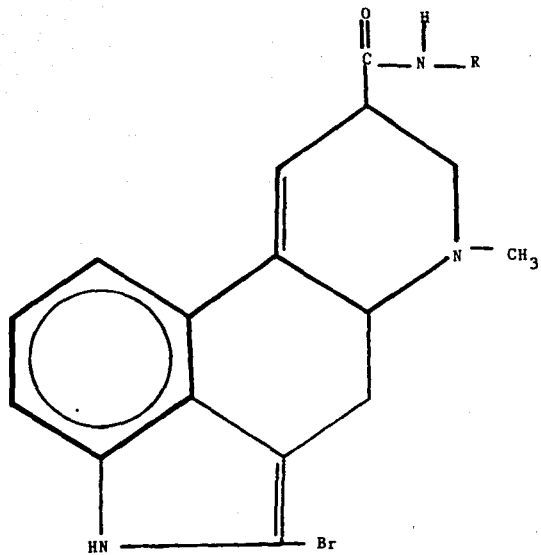
#### **Efectos Secundarios.**



Durante los primeros días de tratamiento, algunos pacientes pueden presentar ligeras náuseas y muy rara vez vértigo, fatiga o vómito que, sin embargo, no son lo suficientemente graves como para interrumpir el tratamiento. A dosis elevadas se ha reportado hipotensión arterial, estreñimiento, somnolencia y confusión.

**Contraindicaciones.**

La principal es la presencia de enfermedad péptica.



B R O M O C R I P T I N A

## **MATERIAL Y METODOS**

El presente estudio se realizó en la Clínica de Esterilidad del Servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital Central Sur de Concentración Nacional de Petróleos Mexicanos, del 1º de enero de 1989 al 29 de noviembre de 1989, con la aprobación del Comité de Investigación y Enseñanza.

72 pacientes acudieron a la Clínica de Esterilidad con diagnóstico de esterilidad primaria o secundaria de más de un año de evolución, con edades entre 15 y 35 años, en las cuales se llevó a cabo el protocolo instituido en la Clínica de Esterilidad del Servicio de Gineco-Obstetricia, excluyéndose otros factores como causa de esterilidad y encontrándose como probable etiología en 16 de las pacientes, alteración en los niveles de prolactina (ya sea de causa funcional u orgánica). En las 16 pacientes en las cuales se encontró alteración en las cifras normales de prolactina, se llevó a cabo determinación por radioinmunoanálisis del perfil hormonal (FSH, LH, estrógeno, progesterona y prolactina) antes y después del tratamiento con dosis variables de bromocriptina.

Las evaluaciones hormonales para hormona luteinizante (LH), folículo estimulante (FSH), progesterona (P), y prolactina (PRL), fueron obtenidas de las pacientes por venopunción durante la fase lutea (entre 5 y 10 días previos al siguiente período menstrual) de su ciclo menstrual. Las muestras fueron colectadas entre las 8:00 a.m. y 11:00 a.m. después de un período de descanso de aproximadamente 30 minutos.

La sangre obtenida se conservó a 4°C por un mínimo de 30 minutos antes de la centrifugación, también a 4°C. La separación sérica fue llevada a cabo inmediatamente.

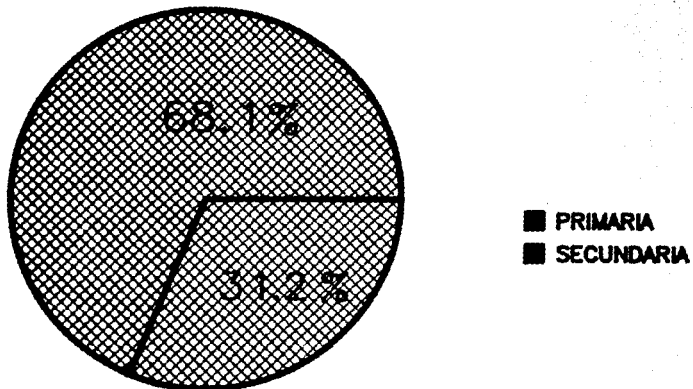
Una vez determinadas las alteraciones en los niveles de prolactina, se inicia tratamiento con bromocriptina a dosis variables (de 2.5 a 7.5 mg/día), en periodos de tiempo que fluctuaron de 2 a 4 meses, realizándose nuevas evaluaciones hormonales posteriores al tratamiento. Se evaluaron las diferencias existentes en los niveles hormonales pre y post tratamiento, efectuándose un análisis comparativo entre los resultados de ambos grupos mediante la prueba estadística de la  $\chi^2$ .

## RESULTADOS

De las 16 pacientes seleccionadas, se documentó en 11 de ellas, esterilidad primaria (68.12%) y en las restantes, 5 esterilidad secundaria (31.2% con edades promedio entre 15 y 35 años (promedio de 29.6 años). Las dosis utilizadas de bromocriptina en promedio fueron de 2.8 mg/día. Durante un periodo de tiempo que varió entre 2 a 5 meses (con un promedio de 2.8 meses de tratamiento). Se compararon los niveles hormonales pre y post-tratamiento de LH, FSH, Estrógenos, progesterona y prolactina encontrándose los siguientes resultados:

# HOSPITAL CENTRAL SUR

## GINECO OBSTETRICIA



ESTERILIDAD 1 = 11 PACIENTES  
ESTERILIDAD 2o = 5 PACIENTES

grafico 1.1

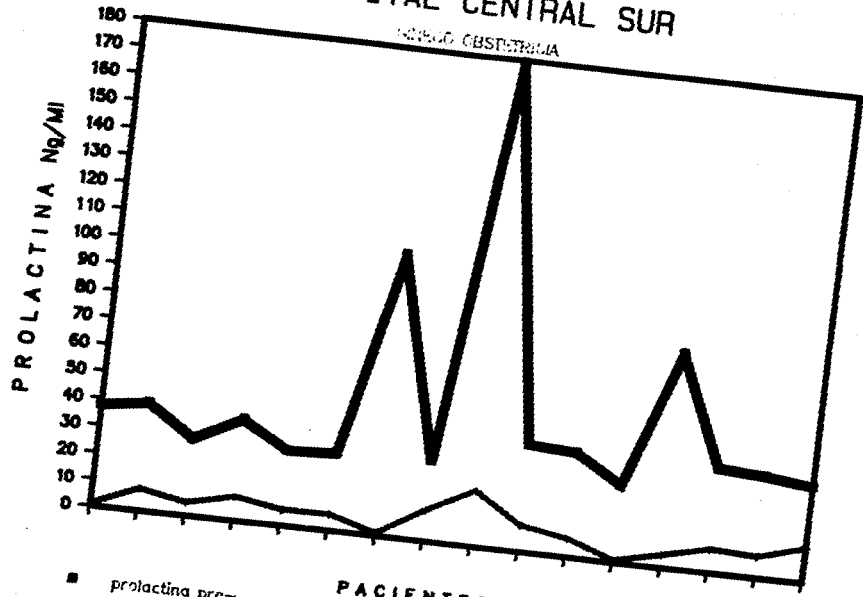


En cuanto a la prolactina, se observó un promedio de 56 Mu pre y de 8 Mu post tratamiento.

Con una desviación standard de 7.2 pre tratamiento y 4.6 post tratamiento con una P de .0001. Con lo que se observa una diferencia estadísticamente significativa (Gráfica 1)

# HOSPITAL CENTRAL SUR

UNIDAD OBSTETRICIA



■ prolactina pre-

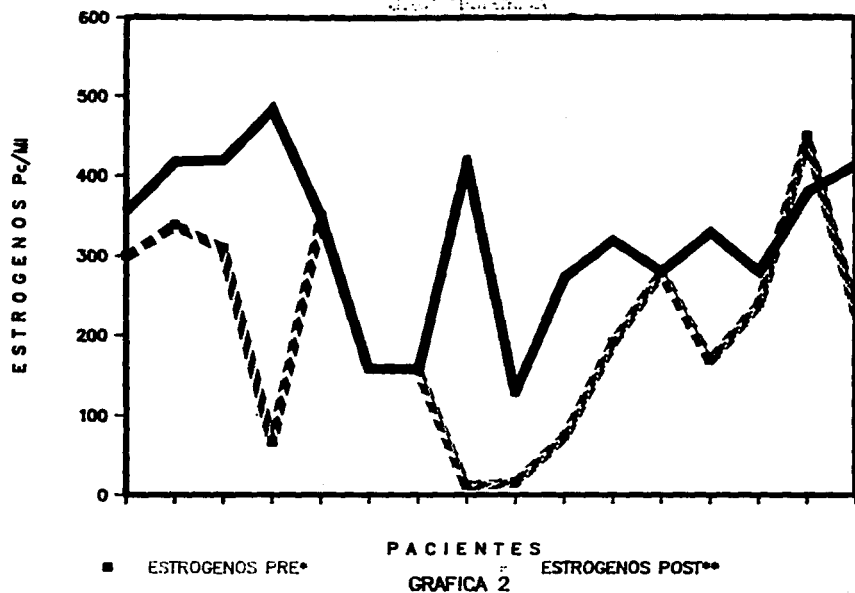
PACIENTES

grafica 1

○ prolactina post-

En el caso de los estrógenos, se encontró una media de 209 pg/ml antes del tratamiento y una media de 323.6 pg/ml posterior al tratamiento, con una desviación standard de 122.6 y 101.6 pre y post-tratamiento, respectivamente. Aplicándose una prueba de  $X_1$ , obteniéndose una P de .004, lo que lo hace estadísticamente significativo. (Gráfica 2)

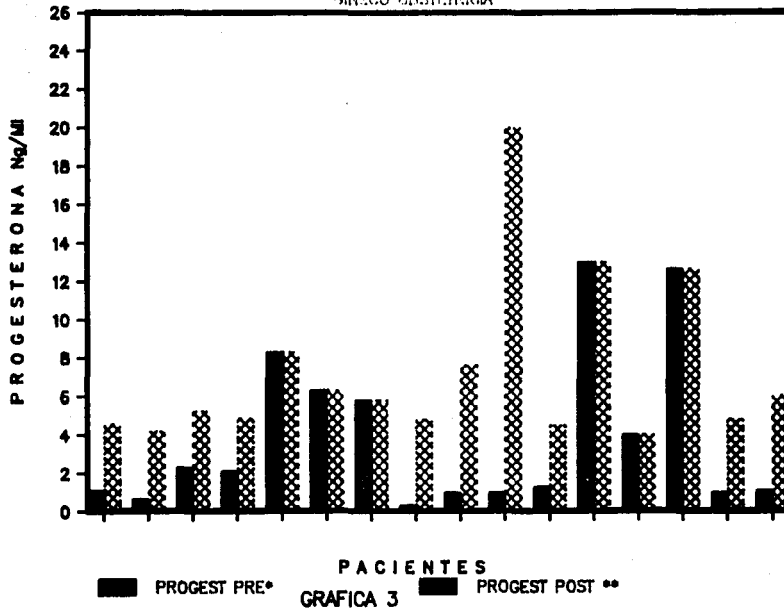
# HOSPITAL CENTRAL SUR



Respecto a la progesterona, se encontró una media de 3.86 ng/ml antes del tratamiento y una media de 7.29 ng/ml posterior al tratamiento. Con una desviación standard de 4.06 pre y 6.02 posterior a tratamiento, respectivamente. Se aplica una prueba de  $\chi^2_1$  obteniéndose una P de .002, lo que lo hace estadísticamente significativo (Gráfica 3)

# HOSPITAL CENTRAL SUR

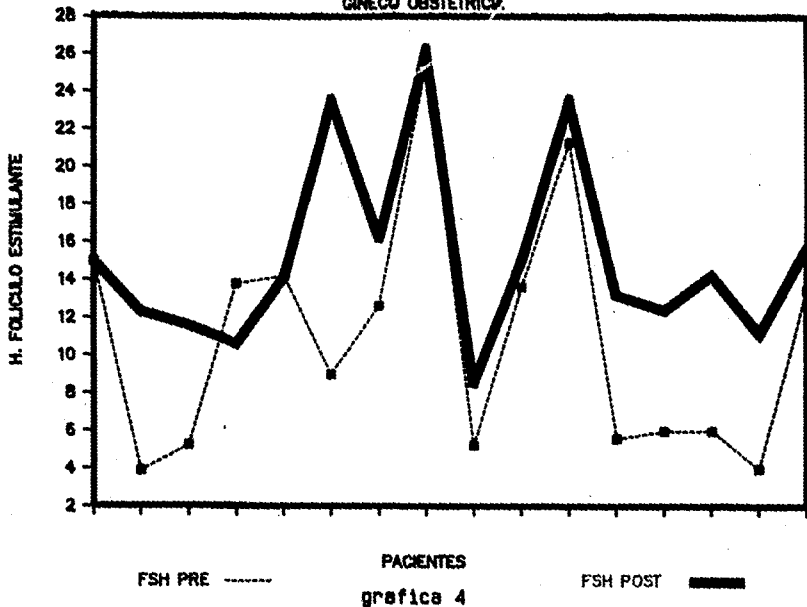
GINECO OBSTETRICIA



Respecto a la hormona Foliculoestimulante (FSH), se encontró una media de 10.9 mIU/ml anteriores al tratamiento y una media de 15.25 mIU/ml posteriores al tratamiento. Con una desviación standard de 6.20 mIU/ml. y 4.88 pre y posterior al tratamiento, respectivamente. Aplicándose una prueba de  $\chi^2_1$ , obteniéndose una P de .003, lo que lo hace estadísticamente significativo. (Gráfica 4)

# HOSPITAL CENTRAL SUR

GINECO OBSTETRICA

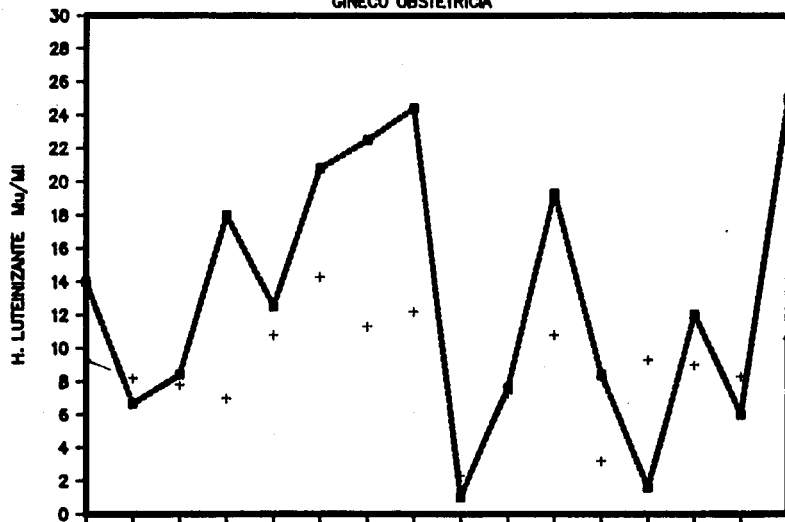




En cuanto a la hormona Luteinizante (LH) se encontró una media de 13.01 mIU/ml. anterior al tratamiento y una media de 8.85 mIU/ml posterior al tratamiento. Con una desviación Standard de 7.60 mIU/ml y 2.96 mIU/ml pre y posterior al tratamiento, respectivamente. Aplicándose una prueba de  $\chi^2_1$  obteniéndose una P de .005, lo que lo hace estadísticamente significativo. (Gráfica 5)

# HOSPITAL CENTRAL SUR

GINECO OBSTETRICIA



LH PRE\* .....

PACIENTES

GRAFICA 5

## **D I S C U S S I O N**

## DISCUSION

En el presente estudio se determinan las diferencias específicas de las variaciones en los niveles de gonadotropinas, prolactina, estrógenos, progesterona, en pacientes hiperprolactinémicas antes y después del tratamiento con bromoergocriptina.

Se ha encontrado que las determinaciones hormonales durante la fase lútea, suelen ser suficientes para evaluar el estado endócrino de la mujer estéril en la práctica clínica. Una de las desventajas en la utilización de las mediciones por RIA es principalmente su alto costo, lo cual lo hace poco accesible, como examen rutinario.

Las mujeres hiperprolactinémicas exhiben un patrón anormal de la secreción pulsátil de gonadotropinas. La alteración encontrada en este estudio consistente en la inversión de la relación FSH y LH, la cual se modificó sustancialmente con la administración de agonistas dopaminérgicos, resultados similares han sido reportados por Yuen (1982), Klibanski (1984) y Clifton (1988).

Las bajas concentraciones en los niveles de progesterona observadas antes del tratamiento y las elevaciones

posteriores al tratamiento, demuestran que la síntesis de progesterona por las células de la granulosa, es dependiente de las concentraciones de prolactina, causando un acortamiento de la fase lútea, ciclos anovulatorios y una reducción en la secreción de progesterona por el cuerpo lúteo. Lo anterior corrobora lo observado por Del Pozo (1979), Seppala (1982), Clifton (1988) y Maier (1988).

El hipoestrogenismo observado antes del tratamiento, comparado con los niveles más altos posteriores a éste, ha sido reportado previamente por Del Pozo (1979), Archer (1987), Glazener (1987) y Klibanski (1988), tal comportamiento hormonal también se observa en el presente estudio.

Los niveles elevados de prolactina observados antes del tratamiento comparados con niveles posteriores a éste muestran una diferencia estadísticamente significativa con P de  $0.004 \times 10^{-2}$ , lo cual demuestra la eficacia del tratamiento.

En el presente estudio no se indagó la etiología precisa de la hiperprolactinemia en nuestras pacientes, pudiendo ser secundario a algunas drogas ingeridas tempranamente, tensiones familiares, stress psicológico de la infertilidad o prolactinomas (en esta revisión sólo en un caso).

El grado de supresión de prolactina después de la administración de bromoergocriptina fue equiparable en pacientes con tumor e hiperprolactinemia idiopática. Por otra parte, mediante la administración y dosis más altas de bromoergocriptina, se normalizaron los niveles de prolactina en la totalidad de los pacientes, sea cual fuere la etiología de la hiperprolactinemia, de igual forma reportaron hallazgos similares, Quigley (1980), Yuen (1982), Archer (1987), Nagy (1987), Padilla (1985), Zárata (1987).

La baja tasa de embarazos reportados en el presente estudio (aproximadamente 37.5%), se puede atribuir a alteración en la ciclicidad de la liberación pulsátil de hormonas, la cual es fácilmente corregida con administración de citrato de clomifeno, pergonal o una combinación de ambos.

Los efectos colaterales son los descritos en la literatura, sin embargo finalmente fueron tolerados adecuadamente por las pacientes para concluir su tratamiento.

**CONCLUSIONES**

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

### CONCLUSIONES

1. Las pacientes hiperprolactinémicas muestran un patrón anormal en la secreción de gonadotropinas.
2. Las alteraciones en los niveles hormonales producidos por la hiperprolactinemia son corregidas adecuadamente con tratamiento con bromoergocriptina.
3. La bromoergocriptina es un medicamento eficaz en el manejo de la hiperprolactinemia y como un arma terapéutica más en el tratamiento del factor ovárico de esterilidad.
4. Los resultados de este estudio no difieren de otros reportados en la literatura mundial.



## BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Ackerman, Steven., Adashi, E. La mujer infertil. Temas actuales. Ginecología y Obstetricia. Ed. Interamericana Vol. 4, pág. 887-905, 1987.
2. Blackwell Richard E., Diagnosis and Managment of prolactinomas. Fertil Steril 43; 5, 1985.
3. Blackwell, Richard. E. Diagnosis and Management of hiperprolactinemic. Síndromes Obstetrics and Gynecology and Vol. 14, Appleton, Century Crofts 310, 1985.
4. Blackwell, Richard E., Chang R.J., Report of the national symposium on the clinical management of prolactin related reproductive disorders. Fertil Steril 44; 607, 1986.
5. Blackwell, Richard E., Disorder of prolactin metabolism Fertility and Sterility 41, 35, 1987.
6. Board JA. Storlazzi E; Schneider V; Nocturnal Prolactin levels in infertility. Fertil Steril 36; 720, 1981.
7. Carsten Rasmussen. M.D., Torbjorn Bergh; Prolactin secretion and menstrual function after long term bromocriptine treatment. Fertility and Sterility, 48;4, October 1987.
8. Clifton Donald K, Sezer Aksel, Bremner William J. Statistical evaluation of coincident prolactin and luteinizing hormone pulses during the normal menstrual cycle. Journal of Clinical Endocrinology and metabolism. 67;4, 1988.
9. Corenblum B. Taylor PJ; Rationale for the use of bromocriptine in patients with amenorrhea and normoprolactinemia. Fertil Steril 34; 239, 1980.
10. D'Agata RD, Aliffi A. Maugeri G; Dynamics of prolactin release in galactorrheic human. Acta endocrinológica 101; 1, 1982.
11. De Vane GW, Guzick DS; Bromocriptine Therapy in normoprolactinemic women with unexplained infertility and galactorrhea. Fertil Steril 46; 1026, 1986.

12. Del Pozo, Wyss M.D. Prolactin and deficient luterar function. *Obstetrics and Gynecology*. Vol 53, No. 3, 1979.
13. Edwards CR, Forsyth IA, Besser GM; Amenorrhea, galactorrhoea and primary hypothyroidism with high circulation levels of prolactin. *Br. Med. Journal III* 462, 1971.
14. Ehara Y. Siler t., Circulating prolactin levels during the menstrual cycle: Episodic Release and Diurnal Variation *Am J. Obstetrics and Gynecology* Vol. 117, No. 7, 1973.
15. Ehara Y. Siler V. Vanderberg G. Shina Y. Ten SSC. Circulation prolactin levels during the menstrual cycle; episodic release and diurnal variation. *Am J. Obstet Gynecol.* 117; 962, 1973.
16. Franks S, Jacobs HS; Hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol Metab.* 12; 641, 1983.
17. Frantz AG; Prolactin *N England J Med* 298; 201, 1978.
18. Glazener CMA, Kelly NJ, Hull MGR; Prolactin measurement in women with a normal menstrual cycle. *Br J Obstet Gynecol* 94; 535, 1987.
19. González Merlo, Guiu Iglesias. *Avances en obstetricia y ginecología* Ed. Salvat 1980.
20. Guyda HJ; Heterogeneity of human growth hormone and prolactin secreted in vitro; Immunoassay and radioreceptor assay correlations. *J. Clin Endocrinol Metab.* 41; 953, 1975.
21. Hesla John, Rodman Elise, Molitc Marc E. The effect of the ergoline derivate, Cu 32-085 on prolactin secretion in hyperprolactinemic human. *Fertility and Sterility* Vol. 48. No. 4, 1987.
22. Hyperprolactinemia and ovarian function. *Fertility and Sterility*; 49, 3, 1988.
23. Jeffcoate William J., Tyack Anthony J. Successful treatment of infertility in a man with a bromocriptine-resistant prolactinoma. *Fertility and Sterility.* 48; 5, 1987.

24. Johnston DG, Haigh RW, Watson M. Prolactin secretion and biological activity in females with galactorrhea and normal prolactin concentrations at rest. *J Clin Endocrinol Metab* 22; 661, 1985.
25. Kleinberg DL, Todd J; Evidence that human growth hormone is a potent lactogen in primates *J. Clin Endocrinol Metab* 51; 1009, 1980.
26. Kleinberg DL, Noel GLF, Frantz AG; Galactorrhea; A Study of 235 cases including 48 with pituitary tumors. *N. England J. Med* 296; 589, 1977.
27. Klibanski, Anne, Biller, Beverly. Effects of prolactin and estrogen deficiency in Amenorrheic Bone Loss. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.
28. Klibanski, A., Inese Beitins: Gonadotropin and prolactin pulsation in Hyperprolactinemic women before and during Bromocriptine Therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* Vol. 58, No. 6, 1984
29. Kuku, Sonny F., Ph D., FR CP Ojeijo. Serum levels of Gonadotropins Prolactin, and Progesterone in infertile Female Africans. *International Journal of Fertility* 32(5) 1987, 393-398.
30. Lauder S.E. Frager M. Abnormal Patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea: Response to Bromocriptine *Journal Clinical Endocrinology and metabolism* Vo. 59, No. 5, 1984.
31. Maier Donald B, Kuslis Sally T. Human uterine Luminal fluid volumes and prolactin levels in normal menstrual cycles. *Am J Obstetrics and gynecology* Vol. 159, No. 2, 1987.
32. Melmed S, Braunstein GD; Horvath E, Ezrin C. Kovacs K; Pathophysiology of acromegaly. *Endocrine Reviews* 4; 271, 1983.
33. Moran del C., Cano Fonseca E, Zárate A. Estudio hormonal de 100 pacientes con adenoma hipofisiario tratados por medios quirúrgicos. *Arch Invest Med* 17;55, 1985.
34. Padilla SL, Person GK, Mc Donough FG, Reindollar RH, The efficacy of bromocriptine in patients with ovulatory dysfunction and normoprolactinemic galactorrhea. *Fertil Steril* 44; 695, 1985.

35. Pansini F, Bergamini M, Malfaccini M, Cocilova G; Multiple molecular forms of prolactin during pregnancy in women. *J. Clin Endocrinol Metab* 106, 81, 1985.
36. Prolactin measurement in the investigation of Infertility in women with a normal. Menstrual Cycle. *British Journal of obstetrics and Gynaecology*. 1987. 94. 535-538.
37. Rasmussen Carsten, M.A. Torbjorn Bergh Prolactin secretion and menstrual function after long term bromocriptine treatment. *Fertility and Sterility* Vol 48, No. 4, 1987.
38. Seppala M., Ranta. Hyperprolactinemia and luteal Insufficiency. *Lancet*. Vol. 31, 1982.
39. Sun HK, Frantz AG; Size Heterogeneity of human prolactin in plasma and pituitary extracts. *J Clin Endocrinol Metab* 39; 928, 1974.
40. Turckington RW, Mac Indoe J; Hiperprolactinemia in Sarcoidosis. *Ann Intern Med* 76; 545, 1972.
41. Turkington RW; Prolactin secretion in patients treated with various drug phenotiazines, tricyclic antidepressants, reserpine and methyl Dopa. *Arch Inter Med* 130- 429, 1972.
42. Yuen Basil HO, Cannon Wendy. Regression of pituitary microadenoma during and following bromocriptine therapy: persistent defect in prolactin regulation before and throughout pregnancy. *Am J. Obstetrics and Gynecology* Vol. 142, No. 6, 1982.
43. Zárate A. Morán C. Long Acting Bromocriptine for the acute treatment of large macroprolactinomas *J. Endocrinol Invest* Vol. 10, No. 233, 1987.
44. Zárate A. Morán C. Endocrine aspects of lactation; postpartum infertility and stimulation of lactation. In; *Recent advances in human reproduction*. Asch Rh 9 ed. Fondazione per Gli Studia sulla riproduzione Umana. Palermo, 1987, 229.