

11217

28

2g

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA (DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO)

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO.

TITULO DE LA TESIS: USO DE BROMOCRIPTINA POR VIA VAGINAL EN MUJERES CON HIPERPROLACTINEMIA.

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.

INVESTIGADOR RESPONSABLE: DR. AMILCAR CASTRO JUAREZ.

DOMICILIO: CALLE LUIS G. VIEYRA No. 41-1 COL. SAN MIGUEL CHAPULTEPEC, DELEGACION MIGUEL HIDALGO.

MEXICO, D.F.

1991

TESIS CON
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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

I N D I C E.

1.- RESUMEN.----- 2
2.- INTRODUCCION.----- 4
3.- MATERIAL Y METODOS.____ 6
4.- RESULTADOS.-----11
5.- CONCLUSIONES.-----12
6.- BIBLIOGRAFIA.-----14

RESUMEN: El objetivo del presente estudio fue determinar el valor terapéutico de la bromocriptina usada por vía vaginal y comprobar si los efectos colaterales disminuyen en forma importante en relación a cuando se administra por vía oral.

En el período comprendido de abril a septiembre de 1991, se estudiaron 25 mujeres con edades fluctuando de 20 a 40 años y prolactina sérica por arriba de 30 ngs/ml diagnosticada por el método de Radioinmunoanálisis; los resultados obtenidos muestran que las pacientes con hiperprolactinemia tratadas con bromop por vía vaginal a dosis de 5 mgrs. en una sola administración por la tarde (15:00 hrs.) (en base a que el pico máximo a nivel sérico de la bromocriptina se alcanza a las 7:00 hrs. según estudios previos cuando se administra por esta vía y se relaciona con el ciclo circadiano de la producción de prolactina). Se encontró una disminución importante. Así mismo, la valoración clínica demostró ausencia de efectos colaterales, sólo una paciente refirió náuseas mínimas. De estos resultados se concluye que la bromocriptina por vía vaginal puede ser el mejor método de tratamiento contra la hiperprolactinemia; sobre todo en mujeres que han experimentado efectos colaterales gastrointestinales importantes con la vía oral.(9,11)

Palabras clave: Prolactina, Hiperprolactinemia, bromocriptina.

SUMMARY: The principle goal of this study was to determine the therapeutic value of applying bromocriptine thru vaginal way and to verify if the secondary effects are reduced in an important level, in comparison with oral treatment.

In the period between april-september 1991, 25 women were treated with serum prolactin above 30 ngrs/ml; ages between 20 to 40 years old; the diagnostic was obtained by the radioimmunoanalysis method. The results show that, patients with hyperprolactinemic disease. Treated with bromocriptine thru vaginal dose of 5 mgrs once a day in the afternoon (15:00 hrs) based on the criterion that the maximum level of bromocriptine is reached at 7 hours; as per previous studies made when the dose is applied in this way; it is also related with the circadian cycle of the prolactin production.

A very important reduction was found. Also the clinical evaluation showed no secondary effects. Only one patient informed about slight sickness. Based on these results, it is concluded that the application of bromocriptine thru vaginal way could be the best treatment method against hiperprolactinaemic disease, specially in women that had experienced important gastrointestinal effects with the oral dose.

Key words: Prolactine, Hiperprolactinaemic, Bromocriptine.

INTRODUCCION:

La prolactina es una hormona proteica segregada por la hipófisis anterior y bajo control del hipotálamo; se identificó en la década de los 70; es un polipeptido de 198 aminoácidos, con un peso molecular de 22,000. Algunos autores han reportado otros grupos con pesos moleculares de 55,000 y 100,000, siendo el de mayor actividad biológica la de 22,000; la secuencia de sus aminoácidos es semejante a la que presentan la somatotrofina y el lactogeno placentario. El gen que induce la producción de prolactina está en el cromosoma 6. Su producción tiene un ciclo circadiano, con una vida media de 20 minutos y su función más importante es la iniciación de la lactancia; el control de su secreción es mediado por el factor inhibidor de la prolactina PIF (dopamina) cuando esta disminuye aumenta la prolactina, el nivel sérico normal es de 1 a 20 ngrs/ml.

Las causas de la hiperprolactinemia son muy variadas las mas frecuentes son: a) Adenomas proláctinicos -- b) Lesiones Hipotálamicas c) Hipotiroidismo primario d) Insuficiencia Renal Crónica e) Poliquistosis Ovarica f) Anestesia General g) Traumatismos de Torax - h) Histerectomias i) Ideopáticas j) Farmacos, Etc. - Se relaciona con galactorrea, anovulación, amenorrea oligomenorrea, opsomenorrea y esterilidad, pero mucha de su fisiopatología aun se desconoce.

Actualmente ha tomado importancia el manejo de los estados hiperprolactinemicos y uno de los farmacos a elegir es la bromocriptina, farmaco semisintético derivado del ergotrate, el cual se obtiene mediante la hidrogenación catalítica de los alcaloides naturales, dando origen a una serie de compuestos saturados en el anillo D del ácido lisérgico (2-Bromo-Alfa ergocriptina).

La bromocriptina se absorbe rápidamente por vía gástrica en un 28% y de esta fracción el 94% se metaboliza durante su primer paso por el hígado. Se ha visto que si se administra junto con los alimentos; los efectos cardiovasculares son menores y su biodisponibilidad aumenta en un 20% aproximadamente, así mismo la absorción del 50% de la dosis administrada aumenta de 1.06 hrs., cuando se da en ayuno a 3.2 hrs., cuando se da junto con los alimentos. Y su uso por vía oral presenta intolerancia en un 25% por los efectos gástricos (náuseas, vómitos) más cefalea e hipotensión ortostática. Por tal motivo se han sugerido vías alternas para su administración, especialmente la vaginal en la que por estudios anteriores se ha demostrado; 1) menor incidencia de efectos indeseables 2) uso de una menor dosis diaria para un mismo efecto inhibitorio 3) concentraciones séricas de bromocriptina 9 hrs después de su administración vaginal de 6-8 veces mayores que las concentraciones máximas alcanzadas 3 hrs después de su administración oral. (9)

La inquietud de realizar este estudio fue corroborar lo que otros autores han publicado, tomando en cuenta que en nuestro hospital los estados hiperprolactinémicos son frecuentes en la consulta y que el abandono por parte del paciente al tratamiento por vía oral es alto. Creemos que ofreciendo otra vía de administración (vaginal) del medicamento es favorable para el paciente, la institución y el médico.

MATERIAL Y METODOS:

-4-

En el Hospital Regional 1º de Octubre del ISSSTE, - en la consulta externa del Servicio de Ginecología y Obstetricia, se estudiaron de abril a septiembre de 1991 a un grupo de 25 mujeres con diagnóstico de estado hiperprolactinémico.

El diagnóstico de hiperprolactinemia se realizó --y cuantificando la prolactina sérica por radioinmunoanálisis; este exámen se solicitó en el momento en que se corroboraba clínicamente secreción láctea a la expresión del pezón, se tomó como valores normales de prolactina de 1 a 30 ng/ml, el rango de edad de las pacientes fue de 20-40 años, en las que no se determinó la causa de la hiperprolactinemia, pero se valoraron antecedentes que se relacionan frecuentemente con el aumento de prolactina. En el estudio se excluyeron pacientes embarazadas, en lactancia y con patología cervico-vaginal.

Se estableció el tratamiento con bromocriptina en - tabletas de 2.5 mgrs., (mismas que se usan para la - vía oral) en una sola dosis de 5 mgrs. por vía va--ginal aplicada a un horario determinado (15:00 hrs) por un tiempo mínimo de un mes, se llevó control --clínico quincenal de los efectos colaterales, así - como exámen de prolactina sérica a los 15 días del tratamiento y otro solicitado al mes del mismo.

RESULTADOS:

De las 25 mujeres estudiadas el promedio de edad -- fue de 31.6 años y el grupo etareo más afectado fue el de 25-29 años con 9 pacientes que corresponde al 36% (figura 1).

Dentro de los antecedentes obstetricos más impor--tantes encontramos; 20 pacientes tenían paridad y - corresponde al 80% de la muestra, 5 pacientes cur--san con esterilidad y corresponde al 20%. Por otro lado 19 pacientes (76%) se refirieron eumenorreicas y sólo 6 pacientes refirieron opso-oligomenorrea -- (24%) como se demuestra en la fig.2.

HIPERPROLACTINEMIA

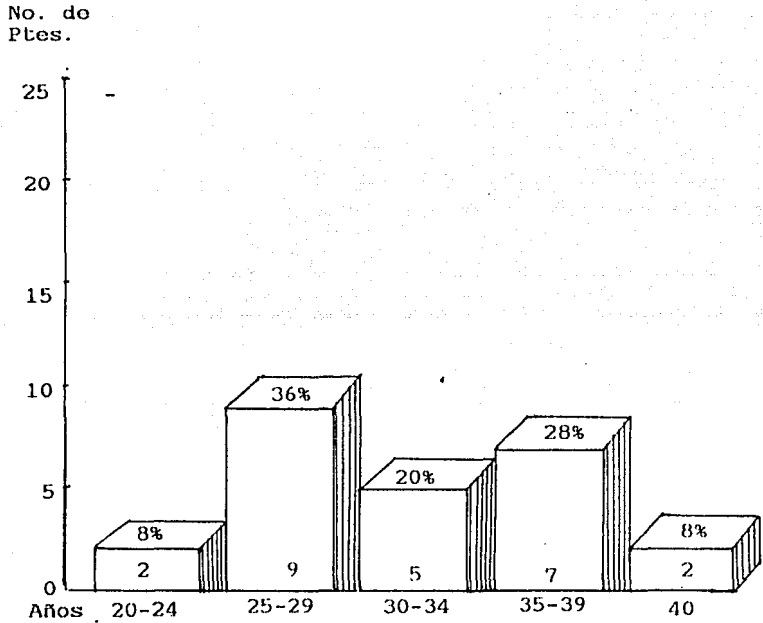


Fig. 1 Histograma que demuestra el grupo etareo más afectado.

HIPERPROLACTINEMIA

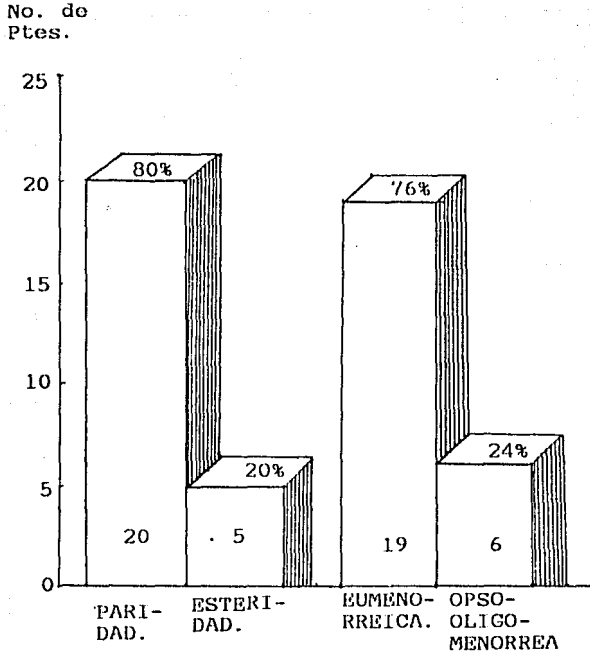


Fig.2 Histograma con antecedente de fertilidad y menstruación.

Los antecedentes que se encontraron con mayor relación al estado hiperprolactinémico fueron; mastopatía fibroquistica, 14 pacientes (56%); ideopática, 6 pacientes (24%); ingesta de medicamentos 2 pacientes (8%); fibroadenoma, 2 pacientes (8%); microadenoma hipofisiario, 1 paciente (4%) el cual ya -- había sido diagnosticado por tomografía axial computada. Lo anterior no indica que específicamente sea la causa de la hiperprolactinemia ya que en nuestro estudio no se buscaba determinar concretamente la causa. (fig. 3).

Con respecto al tratamiento con bromocriptina por vía vaginal a dosis de 5 mgs. durante un mes y control quincenal de prolactina sérica se observó que en el 100% de las pacientes disminuyó la prolactina a los 15 días del tratamiento y continuó su disminución a los 30 días. Aclarando que los niveles máximos (fig.4) correspondieron a una misma paciente y fue en la que se diagnosticó microadenoma, aun así la prolactina descendió aunque no hasta los niveles que se tomaron como normales (menor de 30 ng/ml) -- con lo anterior se demuestra que su utilidad es valiosa por esta vía.

De los efectos colaterales que se valoraron clínicamente (vómitos, náuseas, hipotensión ortostática, cefalea) se encontró que 23 pacientes no presentaron ningún efecto (92%), una paciente refirió náuseas y vómitos leves (4%) y otra paciente manifestó prurito y ardor vaginal en la cual se detectó una cervicovaginitis (fig.5).

HIPERPROLACTINEMIA

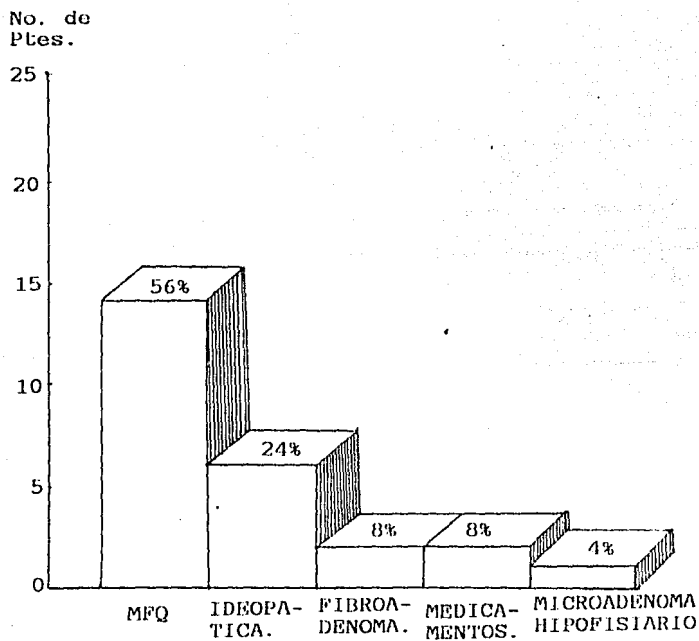


Fig. 3 Antecedentes frecuentemente hallados.

USO DE BROMICRIPTINA VAGINAL

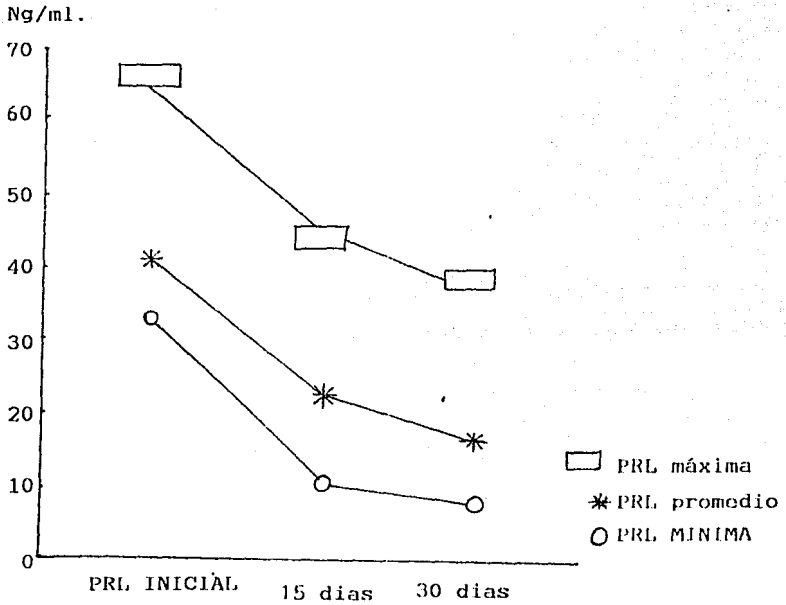


Fig. 4 Niveles de prolactina al inicio, 15 días, 30 días - del tratamiento en el que se observa la disminución de prolactina en el 100% de las pacientes.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

HIPERPROLACTINEMIA

USO DE BROMOCRIPTINA VIA VAGINAL

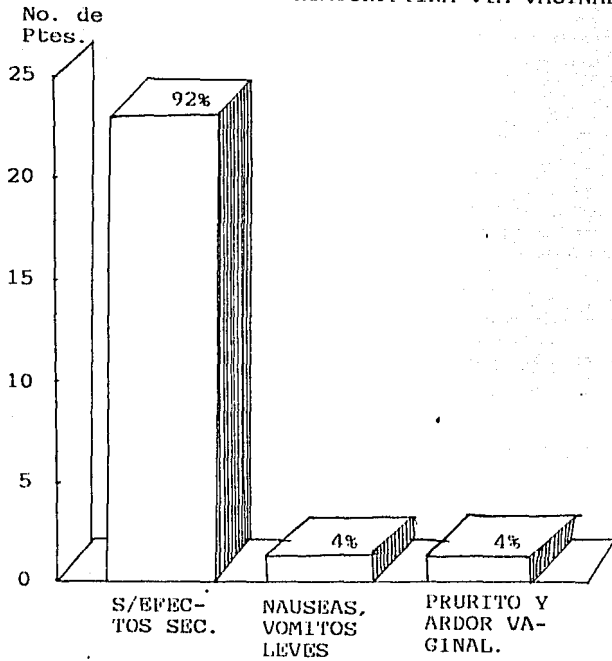


Fig. 5.- Histograma donde se demuestra la ausencia de efectos colaterales.

COMENTARIO:

Cuando se habla de estados hiperprolactinémicos nos referimos a una amplia gama de etiologías, se conoce de tiempo atrás que el tratamiento de la hiperprolactinemia es a base de bromocriptina por vía oral y se sabe de sus efectos colaterales. Al conocer los estudios que se están realizando en otros países con el uso de bromocriptina por vía vaginal en la hiperprolactinemia con toda la gama de infraestructura con que cuentan, en la que nos manifiestan excelentes resultados con un mínimo de efectos colaterales, nos tomó la inquietud de corroborar esta información con nuestros propios medios y los resultados que se obtuvieron son similares a los publicados por dichos autores.

Efectivamente en nuestro grupo de estudio los efectos colaterales fueron insignificantes, utilizando una dosis de bromocriptina mayor a las usadas en otros estudios desde el inicio hasta el fin del tratamiento. Se demostró también que los niveles séricos de prolactina disminuyeron en forma importante.

Ante todo lo anterior se concluye: 1. La bromocriptina por vía vaginal es mejor método de tratamiento en mujeres que experimentan efectos colaterales gastrointestinales que si la usan por vía oral (9-11) - 2. Estudios previos indican que el efecto terapéutico de la droga por vía vaginal dura más que cuando se administra por vía oral (9) lo cual no se demostró en nuestro estudio por no contar con los recursos necesarios 3. La dosis utilizada inicialmente fue mayor y se mantuvo durante todo el tratamiento con buenos resultados 4. La bromocriptina continúa siendo el tratamiento médico de elección ya que es de fácil aplicación para el paciente, útil y económicamente barato para la institución.

B I B L I O G R A F I A .

-13-

- 1.- Burton J. Rapid and long lasting supression of prolactin secretion and shrinkage of prolactinomas after injection of long acting repeatable form of -- bromocriptine. *Clind-Endocrinol* 1990;33(2):159.
- 2.- Fossum O. Hiperprolactinaemic a clinical study --- special reference to long-term follow-up, treat--- ment with dopamine agonist, and pregnancy. *Scott - J-Med-SCI*; 1990;95;29.
- 3.- Fowline S; Burton J. Hiperprolactinaemic and non-- puerperal lactaction associated with clomipramine. *Scott med. J.* 1987;32(2): 52.
- 4.- Garenr P.R. Long-term radioigraphic follow-up of -- sella turcica in hiperprolactinaemic women. *J-Obs- ted-Ginecol*;1990;13(7); 549.
- 5.- Haider P. Bromocriptine in obstetric and ginecology. *J.PMA*;1990;40(9); 224.
- 6.- Hughes EG; Garenr PR. Primary amenorrhea associa-- ted with hiperprolactinaemic: four cases with normal sellas architecture and absence of galacto--- rhea. *Fertin Steril* 1987;47(6): 634.
- 7.- Kemperman CJ; Zwanikken GJ. Psychiatric side ef--- fects of bromocriptine therapy for postpartum ga-- lactorrhea. *J R Soc Me* 1987;80(6): 387.
- 8.- López X; Arteaga E; López JM; Fernandez C; Huete I Clinical treatment of prolactinoma in women; analy sis de 40 cases. *Rev-Chil-Obstet-Ginecol.* 1988;53 (3): 156.
- 9.- M. Vermesh; G.T. Fossum; O.A. Kletzky. Vaginal bro mocriptine; Pharmacology and action on prolactine in healthy women. *Obstet-Ginecol.* 1988;72: 693.
- 10.- Megido D; Yodfat Y; Kedar H. Psychological state in primary idiopathic hiperprolactinaemia. *J Fam --- Pract.* 1987;24(6): 634.
- 11.- O.A.Kletzky; M.Vermesh. Vaginal bromocriptine, --- efficacy in the treatment of hiperprolactinaemic - women. *Fertil Steril .* 1989;51: 269.
- 12.- Roullard C; Bedard PJ; Di Paolo T. Effects of chro nic treatment of MPTP monkeys with bromocriptine -- alone or in combination with SKF. *Fertil Steril.-* 1990;38: 393.
- 13.- Yokoyama M. Alteration of prolactin secretion af-- ter transschenoidal adenomectomy for prolactinomas *J-Obstet-Ginecol.* 1990;35(4): 256.
- 14.- Yodfat Y; Kedar .The mechanism of the effect of -- combination treatmen with clomiphene-bromocriptine in patien with normoprolactinaemic anovulation. -- *J-Endocrinol-Invest.* 1990;13(7): 549.

- 15.- Zuys N; Peeters R; De Klerck B; Van IJ; Kuhn
Seasonal variations in prolactin, growth hormone and thyroid hormones and the prolactine surge at ovulation do not affect litter size of ewes during pregnancy in the oestrous season or the anoestrous season. J-Reprod-Fertil. 1990;90(1): 47.



ISSSTE

SUBDIRECCION GENERAL MEDICA

Subdirección de Servicios Médicos en el Area Metropolitana
Enseñanza e Investigación.

Departamento de Investigación

CEDULA DE EVALUACION PARA INVESTIGACIONES
DESDE EL PUNTO DE VISTA DE LA ESPECIALIDAD

REGISTRO No. 046

INSTITUCIONALIDAD: _____

RIGOR CIENTIFICO-TECNICO: _____

RIGOR EN EL ANALISIS DE LOS DATOS: _____

ALCANCE DE LAS CONCLUSIONES: _____

BENEFICIO ECONOMICO Y SOCIAL: _____

EXPERIENCIA Y NECESIDAD DE MOTIVACION
DE LOS GRUPOS DE TRABAJO: _____



EL VOCAL DE INVESTIGACION
DE LA ESPECIALIDAD



ISSSTE

SUBDIRECCION GENERAL MEDICA
Subdirección de Servicios Médicos en el Area Metropolitana
Enseñanza e Investigación.
Departamento de Investigación

**CEDULA DE EVALUACION PARA INVESTIGACIONES
DESDE EL PUNTO DE VISTA DE LA UNIDAD**

046

REGISTRO No. _____

INSTITUCIONALIDAD: _____

RIGOR CIENTIFICO-TECNICO: _____

RIGOR EN EL ANALISIS DE LOS DATOS: _____

ALCANCE DE LAS CONCLUSIONES: _____

BENEFICIO ECONOMICO Y SOCIAL: _____

EXPERIENCIA Y NECESIDAD DE MOTIVACION
DE LOS GRUPOS DE TRABAJO: _____

EL JEFE DE INVESTIGACION
DE LA UNIDAD



ISSSTE

SUBDIRECCION GENERAL MEDICA
Subdirección de Servicios Médicos en el Área Metropolitana
Enseñanza e Investigación.

Departamento de Investigación

CEDULA DE EVALUACION PARA INVESTIGACIONES
DESDE EL PUNTO DE VISTA DE LA DELEGACION

REGISTRO No. 046

INSTITUCIONALIDAD: _____

RIGOR CIENTIFICO-TECNICO: _____

RIGOR EN EL ANALISIS DE LOS DATOS: _____

ALCANCE DE LAS CONCLUSIONES: _____

BENEFICIO ECONOMICO Y SOCIAL: _____

EXPERIENCIA Y NECESIDAD DE MOTIVACION
DE LOS GRUPOS DE TRABAJO: _____

EL JEFE DE INVESTIGACION
DE LA DELEGACION