

11217 214  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS E INVESTIGACION

EFECTO DE UN ESQUEMA CONTINUO COMBINADO DE  
TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO SOBRE LAS  
CONCENTRACIONES SERICAS DE PROLACTINA  
EN PACIENTES POSMENOPAUSICAS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN  
GINECOLOGIA Y OBTETRICIA

PRESENTA

PATRICIA ORIELLE PONCE LICERA

TUTOR : M EN C. JUAN CARLOS MARTINEZ CHEQUER

UNIDAD DE INVESTIGACION MEDICA EN MEDICINA  
REPRODUCTIVA Y SERVICIO DE GINECOLOGIA ENDOCRINA

HOSPITAL DE GINECOOBSTRICIA " LUIS CASTELAZO AYALA"  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D.F., 2002



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**

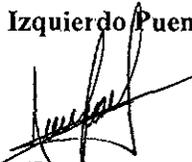
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

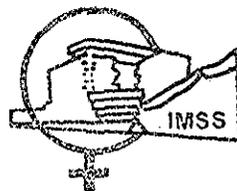
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA  
" LUIS CASTELAZO AYALA "

"EFECTO DE UN ESQUEMA CONTINUO COMBINADO DE TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO SOBRE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE PROLACTINA EN PACIENTES POSMENOPAUSICAS"

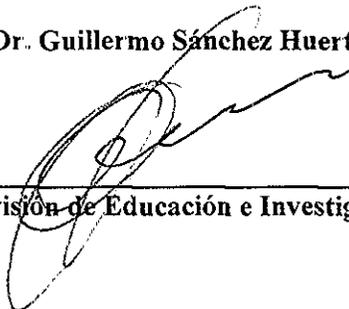
Dr. Juan Carlos Izquierdo Puente



Director y titular del curso



Dr. Guillermo Sánchez Huerta



DIVISION DE EDUCACION  
E INVESTIGACION MEDICA  
HGO. "LUIS CASTELAZO AYALA"  
IMSS

Jefe de la División de Educación e Investigación Médica

Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer



Tutor e investigador médico adscrito a la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

## DEDICATORIAS

A **Dios** , por darme la oportunidad de vivir y acompañarme siempre

A **mis padres** , por brindarme su cariño, comprensión y apoyo. Así como por despertar en mí, el deseo de ser cada día mejor.

A **mi hermano** , por haberme impulsado en la realización de mi desarrollo profesional. Estoy convencida de que "Los sacrificios, son la antesala de un gran triunfo"

Al **Dr. Juan Carlos Martínez Chequer**, porque sin su dedicación y guía, no hubiera sido posible la realización del presente trabajo.

Al **Hospital de GinecoObstetricia "Luis Castelazo Ayala"**, por ser la cuna de mi formación académica



## AGRADECIMIENTOS

Se reconoce la participación de la Laboratorista Sandra Luz González Legorreta en este trabajo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INDICE

Contenido	página
Resumen	6
Introducción	8
Material y métodos	11
Resultados	13
Discusión	14
Conclusiones	16
Bibliografía	17
Gráficas y tablas	18



## RESUMEN

**Objetivo:** Comparar las concentraciones séricas de PRL en mujeres posmenopáusicas antes y después de un esquema continuo combinado de terapia hormonal de reemplazo (THRcc)

**Diseño del estudio:** Observacional, prospectivo, longitudinal, comparativo y abierto

**Material y métodos:** Se estudiaron 17 pacientes posmenopáusicas del Servicio de Ginecología Endocrina del Hospital de Ginec Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" que recibieron terapia hormonal de reemplazo en un esquema continuo combinado (THRcc) que consistió en la administración de 0.625 mg de estrógenos conjugados equinos más 1 mg de clormadinona diariamente en forma ininterrumpida durante el periodo comprendido entre julio y diciembre de 2000. Previo al inicio de la THRcc fueron enviadas a la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva donde se les tomó una muestra de sangre de la vena antecubital en condiciones de ayuno, se centrifugó y el suero obtenido se congeló a  $-40^{\circ}\text{C}$  hasta la determinación de PRL mediante radioinmunoanálisis a través de estuches comerciales (Cis bio international). Al mes de tratamiento se repitió el procedimiento. Los resultados fueron expresados en  $\mu\text{IU}$  prolactina/ml y posteriormente se transformaron a ng/ml. Se utilizó la prueba de datos apareados y rangos señalados de Wilcoxon y el coeficiente de correlación de Kendall para el análisis estadístico ya que los datos presentaron una distribución anormal

**Resultados:** Las concentraciones séricas de PRL antes de la THRcc tuvieron una mediana de 8.9 con un rango comprendido entre 3.1 y 19.8 ng/ml, y posterior a la THRcc de 7.7 con un rango de dispersión entre 3.4 y 51.1 ng/ml. Al compararse ambos grupos se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ellos  $p=0.046$

**Conclusiones:** La THRcc modifica las concentraciones séricas de PRL en la posmenopausia

**Palabras clave:** Posmenopausia, terapia hormonal de reemplazo, prolactina

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INTRODUCCION

En el último siglo se ha incrementado la expectativa de vida hasta alcanzar una edad aproximada de 80 años. Así, se calcula que el 13% de la población global rebasa los 65 años, y que el 5% de la población de mujeres se encuentra entre los 45 y los 54 años de edad. La Organización Mundial de la Salud define a la menopausia como la cesación permanente de la menstruación debida a la pérdida de la actividad folicular ovárica y se presenta generalmente entre los 45 y 50 años de edad, acompañándose generalmente de un cuadro clínico característico y de modificaciones hormonales evidenciadas por la elevación de las gonadotropinas: hormona estimulante del folículo (FSH) y hormona luteinizante (LH) y disminución del estradiol ( $E_2$ ) (1-3). Durante esta etapa también se encuentra una disminución en la producción de otras hormonas como la dehidroepiandrosterona (DHEA), andrógenos y prolactina (PRL) pero su medición no se lleva a cabo en forma rutinaria debido a la poca representatividad y utilidad clínica que ofrecen (4). La PRL es una hormona que se produce en los lactotrofos de la adenohipofisis de una manera pulsátil a semejanza de las gonadotropinas, pero su liberación se lleva a cabo a través de la acción inhibitoria de la dopamina. Los factores que estimulan su liberación incluyen a la hormona liberadora de la tirotrina (TRH), hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH), angiotensina II,  $\beta$ -endorfina, vasopresina, sustancia P, vitamina D y glucocorticoides. El gene que codifica para la PRL está localizado en el cromosoma 6 compartiendo el mismo locus de los antígenos leucocitarios humanos (HLA). La principal acción de la prolactina es en la lactogénesis, ocasionando crecimiento mamario, iniciación, síntesis y mantenimiento de la lactancia, pero por otra parte puede ocasionar la disminución en la producción de gonadotropinas y por consiguiente una disminución en la producción de estrógenos (5). Los



estrógenos regulan diversas funciones de los lactotopos incluyendo la expresión del gene de la PRL, la liberación y el almacenamiento de la misma y la proliferación celular del lactotrofo, también disminuyen la sensibilidad de este último a la inhibición de la dopamina (6) Con la utilización de anticonceptivos orales se ha observado que existe una relación positiva entre la duración del tratamiento, la dosis empleada y la elevación de las concentraciones de PRL en el suero sanguíneo (7). En cuanto al efecto de la terapia hormonal de reemplazo (THR) sobre las concentraciones séricas de prolactina existen diferentes opiniones, aceptándose que no modifica las concentraciones séricas de PRL ya que en forma inmediata a su administración se aprecia un ligero descenso de la PRL y en ciclos subsecuentes aunque muestra discretas variaciones, estas se encuentran dentro de los límites considerados como normales (8). Toda vez que se han demostrado diversos beneficios clínicos en las mujeres climatéricas por efecto de la THR, actualmente se incorporan cotidianamente muchas pacientes a alguna forma específica de tratamiento hormonal por doquier Existen diferentes esquemas de THR que comprenden en esencia la asociación de estrógenos y progestágenos prescribiéndose tanto en forma secuencial que consiste en administrar estrógenos durante todo el tiempo más un progestágeno durante 10 a 14 días de cada mes y, en forma continua en la que se administran diariamente estrógenos y progestágenos sin interrupción en mujeres con presencia de útero, en ambos casos la finalidad de prescribir los dos fármacos es evitar la hiperplasia endometrial Y, solamente la administración de estrógenos a pacientes con ausencia del mismo (9) Los estrógenos conjugados de origen equino (EEC) en dosis de 0.625 mg se han utilizado ampliamente desde hace ya varias décadas y su persistencia radica en las ventajas que ofrecen a las pacientes durante esta etapa, principalmente en la prevención de enfermedades cardiovasculares, la reducción de fracturas osteoporóticas y el mejoramiento en la calidad



de vida. Sin embargo, la adición de progestágenos como parte de la THR comúnmente disminuye dichas ventajas (10) El objetivo del presente trabajo fue comparar los valores séricos de PRL de mujeres posmenopáusicas antes y después de un esquema de THRcc

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio se efectuó en la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva y el Servicio de Ginecología Endocrina del Hospital de Ginecoobstetricia "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social en el periodo de tiempo comprendido entre Julio y Diciembre de 2000

Se estudiaron 17 pacientes posmenopáusicas a quienes se diagnosticó síndrome climatérico que fueron mayores de 40 años y candidatas a THRcc. No se incluyeron pacientes con alguna contraindicación para recibir IHR, enfermedades agregadas, hiperprolactinemia, ni tampoco las que recibieron tratamiento hormonal de reemplazo en los 6 meses previos

Se definió como posmenopausia fisiológica a la ausencia de menstruaciones espontáneas en un período de tiempo mayor de un año, aunado a valores de FSH mayores de 40UI/l y de E<sub>2</sub> menores de 35 pg/ml tomados en forma basal a partir del suero sanguíneo. Todas las pacientes recibieron THRcc con estrógenos conjugados equinos en dosis de 0.625 mg más clormadinona de 1 mg por día administrados por vía oral en forma ininterrumpida. El día previo al inicio de la THRcc se tomaron 6 ml de sangre de la vena radial en ayuno, la muestra obtenida se centrifugó por 15 minutos a 3500 r.p.m a una temperatura de 4°C, posteriormente se congeló a -40°C hasta la determinación de PRL mediante radioinmunoanálisis a través de estuches comerciales (Cis bio internacional) (11). Al mes de tratamiento se repitió el procedimiento. Los resultados fueron expresados en  $\mu$ IU prolactina/ml y posteriormente se transformaron a ng/ml dividiendo los valores obtenidos entre un factor de corrección igual a 34. El tamaño de la muestra se calculó por medio de una fórmula a través de proporciones (12) obteniéndose un total de 16 pacientes. Se

consideraron concentraciones normales de PRL en suero cuando se encontraron por debajo de 20 ng/ml.

El análisis estadístico de los resultados se realizó a través de la prueba de rangos señalados y datos apareados de Wilcoxon, y mediante el coeficiente de correlación de Kendall ya que los datos se distribuyeron de una manera anormal (13).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESULTADOS

### Concentraciones séricas de Prolactina

Las concentraciones séricas de PRL antes de la THRcc tuvieron una mediana de 8.9 con un rango comprendido entre 3.1 y 19.8 ng/ml, y posterior a la THRcc de 7.7 con un rango de dispersión entre 3.4 y 51.1 ng/ml. Al compararse ambos grupos se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ellos  $p=0.046$  (Figura 1)

### Correlación entre las concentraciones séricas de prolactina y estradiol

Posterior a la THRcc se apreció una correlación positiva entre las concentraciones séricas de prolactina y las de estradiol, siendo estadísticamente significativa ( $r = 0.362$ ;  $p < 0.027$ )

### Características clínicas de las pacientes

La edad de las pacientes, la edad de presentación de la menopausia, el tiempo de evolución entre la aparición de la menopausia y la edad actual, así como el índice de masa corporal y las concentraciones séricas de FSH y estradiol previos a la inclusión en este estudio, al igual que las concentraciones séricas de FSH y estradiol posteriores a la THRcc se aprecian en la tabla 1.



## DISCUSION

Se sabe que durante la posmenopausia la falta de producción y/o sustitución estrogénica se asocia con diferentes repercusiones a la salud de las mujeres, por lo que la administración de estrógenos se encuentra totalmente justificada, situación que ha sido demostrada a través de múltiples estudios Sin embargo, la asociación de estrógenos con progestágenos comúnmente ocasiona un efecto antagónico al beneficio estrogénico, por lo que la selección del progestágeno debe realizarse cuidadosamente tanto en lo referente al tipo como a la dosis elegida Pese a que los estrógenos tienen una acción regulatoria sobre la prolactina y a que existen evidencias del incremento de la prolactina consecutivamente a la administración de anticonceptivos orales e incluso durante el embarazo, no se considera que cuando son utilizados en la THR, modifiquen las concentraciones de prolactina (8)

Los hallazgos del presente estudio contradicen lo anterior, ya que nuestros resultados indican que la THRcc incrementa las concentraciones séricas de prolactina a pesar de la presencia de una progestina y de ser administrada en forma ininterrumpida, aunado a ello, también encontramos una correlación positiva altamente significativa entre las concentraciones séricas de prolactina y las de estradiol lo que refuerza nuestra aseveración Cabe señalar que de las 17 pacientes estudiadas, 11 tuvieron un incremento en las concentraciones de prolactina como consecuencia de la THRcc mientras que en el resto se apreció una disminución mínima de dichas cifras, sin embargo en 15 de las 17 pacientes, las modificaciones observadas se llevaron a cabo dentro del rango considerado como normal, lo que concuerda con los autores mencionados (8), en tanto que en los 2 casos restantes se desarrolló hiperprolactinemia sin presencia de galactorrea Estos hallazgos hacen necesario realizar mas estudios en esta área puesto que las repercusiones de la



hiperprolactinemia en la posmenopausia son desconocidas. Por otro lado, se ignora acerca de los efectos de la elevación de la prolactina en otros sistemas como es el sistema inmunológico, a pesar de que existen evidencias de la relación entre este último y la prolactina. Con fundamento en lo obtenido en este estudio cabe esperar que algunas mujeres que están bajo la administración de alguna THR cursen con elevación de la prolactina de una manera subclínica, el significado biológico de ello nos deberá ocupar en futuros trabajos.



## CONCLUSIONES

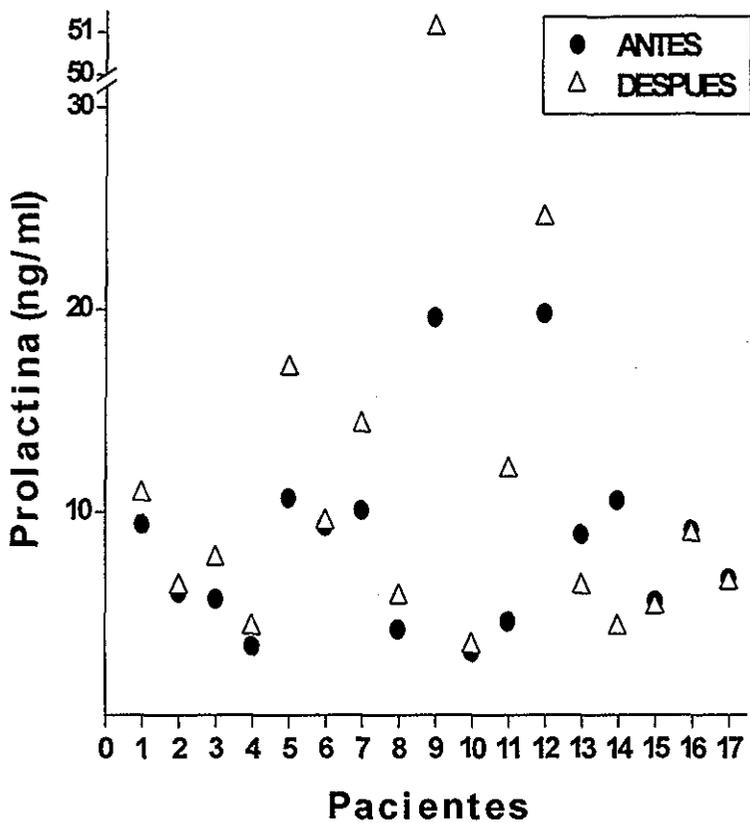
- 1 La THRcc incrementa las concentraciones séricas de PRL en las mujeres posmenopáusicas.
- 2 La THRcc ocasiona hiperprolactinemia en algunas mujeres posmenopáusicas.



## BIBLIOGRAFIA

1. Parker JK Estrógenos y progestágenos: ¿Qué usar y como hacerlo?, en: Tratamiento de reposición de estrógenos Clin Obstet Ginecol 1992;4:825-837
2. Burger HG Diagnostic role of follicle-stimulating hormone (FSH) measurements during the menopausal transition-an analysis of FSH, oestradiol and inhibin Eur J Endocrinol 1994;130(1):38-42
3. Santoro N, Banwell I, Tortoriello D Effect of aging and gonadal failure on the hypothalamic-pituitary axis in women Am J Obstet Gynecol 1998;178:732-41
4. Longscope C Seminars in Reproductive Endocrinology 16(2):117-20,1998
5. Shoupe D, Lobo RA. Reproductive neuroendocrinology, in: Lobo RA, Mishell DR, Paulson RJ, Shoupe D Infertility, contraception, and reproductive endocrinology. 4ª ed USA, Blackwell Science 1997:3-25
6. Allen DL, Mitchner NA, Uveges IE, Nephew KP, Khan S, Ben-Jonathan N. Cell-specific induction of c-fos expression in the pituitary gland by estrogen. Endocrinology 1997;138(5):2128-35.
7. Ismail MS, Serour GI, Torsten U, Weitzel H, Berlien HP Elevated serum prolactin level with high-dose estrogen contraceptive pills. Eur J Contr Reprod H C 1998;3(1):45-50.
8. Foth D, Romer I Prolactin serum levels in postmenopausal women receiving long-term hormone replacement therapy Gynecol Obstet Invest 1997;44(2):124-6
9. Webster MA Hormone replacement therapy regimens, in: Wren BG, Nachtigall LE Clinical management of the menopause Sydney, McGraw-Hill Book Company, 1996:49-56.
10. Wren BG The menopause and society, in: Wren BG, Nachtigall LE. Clinical management of the menopause. Sydney, McGraw-Hill Book Company 1996:1-7.
11. Raith L Introduction to radioimmunoassay methods. Germany: Kern & Birner, 1975
12. Kish & Leslie. Survey sampling, New York: John Wiley & Sons 1965.
13. Siegel S Estadística no paramétrica México: Trillas, 1990





TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Tabla 1**

**Características clínicas de las pacientes posmenopáusicas**

Características	Promedio	Desviación estándar
Edad (años)	54.6	± 7.3
Edad de la menopausia	48.1	± 3.5
Años desde la menopausia	6.8	± 5.5
Índice de masa corporal	25.7	± 3.5
FSH antes de THRcc (mUI/ml)	67.5	± 24.7
E <sub>2</sub> antes de THRcc (pg/ml)	15.8	± 13.6
FSH después de THRcc	23.1	± 13.4
E <sub>2</sub> después de THRcc	97.4	± 47.1

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

19 ESTÁ TESIS NO SALI  
DE LA BIBLIOTECA