

112410



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
FACULTAD DE MEDICINA.

Instituto Nacional de Perinatología.

Isidro Espinosa de los Reyes.

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA PREVALENCIA DE VEJIGA HIPERACTIVA EN
PACIENTES MENORES DE 50 AÑOS CON Y SIN HIPERPROLACTINEMIA.**

Tesis

Para obtener el título de especialista en

Urología Ginecológica.

Presenta:

DR. SALVADOR RAFAEL SOLANO SÁNCHEZ.



Profesor titular y tutor:

Dra. Pilar Velázquez Sánchez.

11347102

2005



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 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.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Selino Sánchez

FECHA: 19/IX/07

FIRMA: _____



SUBDIRECCIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
UNAM

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



DIRECCION DE ENSEÑANZA

DR. RICARDO GARCÍA CAVAZOS.

DIRECTOR DE ENSEÑANZA.

DR. PILAR VELÁZQUEZ SÁNCHEZ.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y TUTOR.

ÍNDICE.

	Página
Prólogo.....	4
Introducción.....	5
Marco teórico.....	7
Planteamiento del problema.....	9
Pregunta de Investigación.....	9
Objetivo.....	10
Hipótesis.....	10
Material y método.....	11
Resultados.....	14
Discusión.....	17
Referencias.....	19

PRÓLOGO.

Siempre me había preguntado lo que iba a escribir cuando llegara el final de mis estudios de postgrado. El objetivo de mi prólogo es dedicar y agradecer a la gente que estuvo involucrada en esta etapa. Empezaré por agradecer al ser supremo que durante tanto tiempo me ha dado todo en la vida, incluyendo por supuesto el manto protector que me rodea. Posteriormente es para mí un placer dedicar este escrito a las personas que me han acompañado durante tantos años y que sin su cariño y amor yo no estaría celebrando el final de esta etapa, MI FAMILIA: Eleonor, Nicolás, Patty, Salvador y Salvia. A ellos que son mi vida, mi porqué y mi futuro. A ustedes que me han acompañado todos los días, con los que he festejado todos mis logros y que también se han encargado de llevarme en sus hombros en los momentos difíciles. GRACIAS, LOS AMO.

A mis abuelos que están allá arriba y que hubieran dado todo por estar conmigo ahora, a mi abuela Tere, al resto de la familia y mis suegros. Por supuesto no me olvido de ninguno. Además hago mención a mis maestros, amigos y compañeros. A todos aquellos que me incitaron a dar más de mi mismo. Al Dr. Carlos Villanueva por su ayuda en el desarrollo metodológico de mi tesis y al Dr. Jorge Kunhardt Rasch por ser mi amigo, y maestro, y por haberme dado una lección de vida: Respeto, dignidad e integridad por uno mismo.

Gracias a todos ustedes. La pregunta obligada es: ¿Qué sigue? En este momento no lo sé, solo les puedo decir que el tiempo se encargará de dar la respuesta.

EL AUTOR.

INTRODUCCIÓN.

La vejiga hiperactiva es definida por la Sociedad Internacional de Continencia como un síndrome caracterizado por la asociación de los síntomas de urgencia y aumento de la frecuencia miccional con o sin incontinencia de urgencia ⁽¹⁾. Su prevalencia se estima entre el 8 al 50% dependiendo de la edad ⁽²⁾ y en forma general del 17% ⁽³⁾.

Fisiopatológicamente, el síndrome de vejiga hiperactiva es la expresión de un defecto en el control neuromuscular del tracto urinario inferior y puede ser consecuencia de una disminución en el control inhibitorio central, un aumento de la actividad aferente o a un aumento en la sensibilidad del detrusor al estímulo motor ⁽⁴⁾. Por otra parte se ha implicado en su etiología desórdenes de ganglios vesicales (donde se encuentran involucrados neuropéptidos y neurotransmisores) ⁽⁵⁾, así como desórdenes generalizados en el músculo liso ⁽⁶⁾. Sin embargo, en más del 90% de los casos, la vejiga hiperactiva es idiopática ⁽⁷⁾.

Desde el punto de vista urodinámico, esta entidad se caracteriza por la presencia de contracciones no inhibidas del detrusor durante la fase de llenado, las cuales pueden ser espontáneas o provocadas ⁽¹⁾. Se ha encontrado que corresponde al 38% de los diagnósticos urodinámicos en mujeres mayores de 65 años de edad y el 27% en mujeres menores de esta de edad ⁽⁸⁾. En el Instituto Nacional de Perinatología, representó el 37.5% de todos los diagnósticos urodinámicos realizados en el año 2003 en la coordinación de Urología Ginecológica.

**DIAGNÓSTICOS URODINÁMICOS EN PACIENTES DE LA
COORDINACIÓN DE UROLOGÍA GINECOLÓGICA DEL INPER.
AÑO 2003.**

	Frecuencia	%
IUE tipo II	49	15.7
IUE tipo III	29	9.3
Vejiga Hiperactiva	117	37.5
Incontinencia urinaria mixta	27	8.7
Trastorno de vaciamiento	19	6.1
Estudio normal	49	15.7
Disinergia detrusor esfinter	6	1.9
Relajación uretral no inhibida	2	.6
Incontinencia por sobreflujo	8	2.6
Otros	2	.6
Total	308	100.0

MARCO TEÓRICO.

Dentro de los factores no conocidos (idiopáticos), la prolactina es un candidato para explicar la fisiopatogenia de la vejiga hiperactiva, debido a que entre sus acciones hormonales se han descrito efectos sobre músculo liso:

- A concentraciones elevadas participa en la contractilidad de músculo liso actuando sobre receptores muscarínicos y funcionando como mecanismo colinérgico, aumentando la actividad muscular ⁽⁹⁾.
- Actúa a nivel del tracto urogenital regulando el flujo sanguíneo y actividad de músculo liso ⁽¹⁰⁾.
- El músculo liso tiene la capacidad de producirla en ausencia de estímulos hormonales ⁽¹¹⁾.
- La prolactina incrementa la producción de factor de crecimiento derivado de las plaquetas, activando la vía de la proteín-cinasa C, estimulando hiperplasia en músculo liso ⁽¹²⁾.
- Induce expresión de genes relacionados con el crecimiento en músculo liso ⁽¹³⁾.
- Músculo liso (leiomioma uterino) expresan RNAm de prolactina in vivo ⁽¹⁴⁾.
- Induce mitosis en células musculares lisas ⁽¹⁵⁾.
- Actúa como factor de crecimiento autocrino y paracrino en músculo liso ⁽¹⁶⁾.
- Se encuentra involucrada en la respuesta inflamatoria, incrementando la cantidad de leucocitos así como la concentración de prostaglandinas E2 ⁽¹⁷⁾.

De esta manera tenemos evidencia científica que la prolactina participa en la acción de músculo liso de diferentes maneras:

1. Efecto en la contractilidad muscular.
2. Estimulación autocrina.
3. Proliferación muscular.
4. Participación inflamatoria.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La vejiga hiperactiva sin causa aparente corresponde al 90% de casos de esta patología. En esta entidad se desconoce cuales pudieran ser los factores asociados o relacionados. Por otra parte la hiperprolactinemia es una entidad prevalente en las mujeres menores de 50 años. Dado que existe un cuerpo de información que relaciona indirectamente a la prolactina con la actividad del músculo liso vascular, uterino e intestinal nos planteamos la posibilidad de que algunos casos de hiperprolactinemia pudieran estar relacionados con vejiga hiperactiva idiopática.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Existe asociación entre la hiperprolactinemia y la vejiga hiperactiva idiopática en mujeres menores de 50 años?

OBJETIVO.

Determinar si la hiperprolactinemia se encuentra asociada con la presencia de vejiga hiperactiva idiopática en mujeres menores de 50 años.

HIPÓTESIS.

La proporción de casos de vejiga hiperactiva en aquellos pacientes con hiperprolactinemia es mayor que la proporción de controles sin presencia de hiperprolactinemia.

MATERIAL Y MÉTODO.

Se realizó un estudio con diseño transversal, prolectivo y analítico de dos grupos. Se incluyeron a todas las pacientes a las que se realizó determinaciones séricas de prolactina en el Instituto Nacional de Perinatología del 1º Marzo del 2005 al 31 de Mayo del mismo año que cumplieron con los criterios de selección. De esta manera, los criterios de inclusión al estudio fueron los siguientes: 1. Determinación sérica de prolactina realizada en el Instituto Nacional de Perinatología; 2. Mujeres menores de 50 años; 3. Aceptaran participar en el estudio y 4. Dieran consentimiento informado por escrito.

A todas estas pacientes se les realizó historia clínica completa y exploración física uroginecológica donde se valoró los puntos anatómicos establecidos por el sistema de POP-Q determinando el grado de prolapso de órganos pélvicos. Además, se obtuvo previa asepsia con isodine, una muestra de orina con sonda estéril transuretral. Dicha muestra se envió a cultivar por tres días para descartar infección de vías urinarias, definiendo ésta como presencia mayor a 100,000 unidades formadoras de colonias/ml. Por último se realizó a cada una de las pacientes un cuestionario autoaplicable de ocho preguntas. Si la calificación obtenida era de 8 puntos o más se estableció el diagnóstico de vejiga hiperactiva con una sensibilidad y especificidad de 98 y 82.7% respectivamente. (Herramienta de diagnóstico validada por la Sociedad Internacional de Continencia en el congreso anual en Paris, Agosto del 2004).

Con todo lo anterior se establecieron los siguientes criterios de exclusión: 1. Historia de enfermedad neurológica que pudiera afectar la función vesicouretral, 2.

Ingesta de fármacos que afecten la función vesicouretral, 3. Historia de cirugía anti-incontinencia y 3. Prolapso de órganos pélvicos igual o mayor a estadio III. Además los criterios de eliminación fueron los siguientes: 1. Información incompleta y 2. Resultado del urocultivo positivo.

El tamaño de la muestra se calculó de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$N = \frac{[z_{\alpha} \sqrt{P(1-P)(1/q_1+1/q_2)} + z_{\beta} \sqrt{P_1(1-P_1)(1/q_1)+(P_2(1-P_2)(1/q_2)}]^2}{(P_1-P_2)^2}$$

Z_{α} = Desviación normal estandarizada de α .

Z_{β} = Desviación normal estandarizada de β .

q_1 = Proporción de individuos del grupo 1.

q_2 = Proporción de individuos del grupo 2.

N = Número total requerido de individuos.

$$P = q_1 P_1 + q_2 P_2$$

P_2 = Proporción esperada de controles con el factor de riesgo.

De esta manera, calculando que $P_2=0.10$, α unilateral = 0.05 y $\beta= 0.20$, se obtuvo un tamaño de la muestra necesario de 48 casos y 48 controles.

Con los datos obtenidos, se establecieron cuatro grupos:

- Pacientes con hiperprolactinemia y con vejiga hiperactiva.
- Pacientes con hiperprolactinemia y sin vejiga hiperactiva.
- Pacientes sin hiperprolactinemia y con vejiga hiperactiva.
- Pacientes sin hiperprolactinemia y sin vejiga hiperactiva.

Posteriormente se realizó la técnica estadística denominada "Chi cuadrada", para intentar establecer si la hiperprolactinemia se encuentra asociada con la presencia de vejiga hiperactiva. Además, se realizó la prueba de T para comparación de medias de variables independientes.

RESULTADOS.

Durante el periodo comprendido entre el 1º Marzo al 31 de Mayo del 2005 se incluyeron a un total de 116 pacientes menores de 50 años a las que se realizó determinación sérica de prolactina en el Instituto Nacional de Perinatología que aceptaron participar en el estudio y dieron su consentimiento informado por escrito. De ellas, se excluyeron 2 pacientes (ambas por antecedente de cirugía anti-incontinencia) y se eliminaron 10 (5 de ellas por urocultivo positivo y las otras 5 por información incompleta), quedando de esta forma 55 casos y 49 controles, alcanzando de esta manera el tamaño de muestra calculado.

La media para la edad fue de 31.7 años para los casos y 32.7 años para los controles y para los valores séricos de prolactina, la media fue de 86.4 ng/ml para los casos y 10.1 ng/ml para los controles. Utilizando la prueba de T para comparación de medias para variables independientes se encontró que en cuanto a la edad de las pacientes, no existió diferencia significativa entre los grupos, pero sí la hubo para el nivel sérico de prolactina ($p < 0.000$). (Tabla No. 1).

Para el grupo de los casos se encontró 19 pacientes con vejiga hiperactiva y 36 pacientes sin vejiga hiperactiva; para los controles se encontró 6 pacientes con vejiga hiperactiva y 43 sin vejiga hiperactiva. Para esclarecer si existía asociación entre la hiperprolactinemia y la vejiga hiperactiva idiopática en mujeres en menores de 50 años, se realizó la prueba estadística Xi cuadrada, obteniendo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p < 0.05$). De esta manera se estableció OR de 3.782 [1.365-10.48] con un intervalo de confianza del 95%, (Tabla No. 2), determinando asociación entre las variables.

TABLA No. 1. Comparación de medias (edad y niveles séricos de prolactina) entre los grupos. Instituto Nacional de Perinatología. 1º Marzo al 31 de Mayo del 2005.

COMPARACIÓN DE MEDIAS: EDAD Y NIVELES DE PROLACTINA.			
	Casos (n=55)	Controles (n=49)	p
Edad en años	31.7 (22-43)	32.7 (20-46)	0.32
Prolactina (ng/ml)	86.4 (20-400)	10.1 (2-18)	0.0001

Casos = pacientes con hiperprolactinemia.

Controles = pacientes sin hiperprolactinemia.

Prueba utilizada: T para variables independientes.

P significativa < 0.05

TABLA No. 2. Presencia de vejiga hiperactiva en pacientes con hiperprolactinemia. .
 Instituto Nacional de Perinatología. 1º Marzo al 31 de Mayo del 2005.

PRUEBA DE XI CUADRADA			
	Casos (n=55)	Controles (n=49)	p
Con vejiga hiperactiva	19	6	0.015
Sin vejiga hiperactiva	36	43	
Odds Ratio	3.782	[1.365-10.48] IC 95%	

Casos = pacientes con hiperprolactinemia.

Controles = pacientes sin hiperprolactinemia.

Prueba utilizada: Xi cuadrada.

P significativa < 0.05

DISCUSIÓN.

El estudio que se presenta demuestra que la hiperprolactinemia se encuentra asociada de manera importante con el síndrome de vejiga hiperactiva. Se determinó con este diseño, que el hecho de tener niveles séricos elevados de prolactina incrementa el riesgo para el desarrollo del mismo hasta 3.782 veces.

Estos resultados son los primeros en la literatura que reportan asociación entre estas entidades. Como se mencionó previamente, existen otros estudios donde se han descrito efectos de la prolactina sobre el músculo liso, sin embargo ninguno sobre el músculo detrusor. Teniendo en cuenta los resultados encontrados en este trabajo surge una nueva interrogante: ¿Cómo actúa la prolactina en el detrusor? ¿Disminuyendo los niveles séricos de prolactina, mejora la vejiga hiperactiva?

Probablemente la prolactina actúa en el detrusor sobre receptores muscarínicos, aumentando la actividad muscular (como en el íleo) o estimula hiperplasia o hipertrofia muscular (como en los vasos sanguíneos o miomas uterinos). Probablemente también si se disminuyen los niveles séricos de prolactina, mejore la vejiga hiperactiva.

El presente estudio nos abre una línea nueva de investigación tanto a nivel causal como para el manejo terapéutico del síndrome de vejiga hiperactiva. Sugerimos de esta manera dos estudios complementarios desde el punto de vista clínico:

1. En una segunda fase de estudio, dar seguimiento a las pacientes con hiperprolactinemia y con vejiga hiperactiva, iniciar y/o completar tratamiento para la hiperprolactinemia y posteriormente, con valores normales de prolactina, aplicar

nuevamente el cuestionario diagnóstico para apreciar la presencia o ausencia de vejiga hiperactiva.

2. Realizar otro diseño metodológico con las pacientes que tengan diagnóstico urodinámico de vejiga hiperactiva, obteniendo niveles séricos de prolactina para intentar establecer asociación entre la hiperprolactinemia y la vejiga hiperactiva.

Por todo lo anterior consideramos que este estudio nos abre de manera importante una línea de investigación que hasta el día de hoy no se había considerado. Esperemos que pronto se puedan llevar cabo los estudios mencionados. Por lo pronto consideramos, que en mujeres menores de 50 años que tengan vejiga hiperactiva es importante descartar con un estudio complementario la presencia de hiperprolactinemia, ya que ésta parece estar asociada fuertemente con este grupo de edad. Quizá en poco tiempo se pueda establecer una nueva alternativa terapéutica para el manejo de vejiga hiperactiva idiopática.

REFERENCIAS.

1. Abrams P. et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardization sub-committee of the international continence society. *Neurourol Urodyn* 2002;21(2):167-78.
2. Farrar DJ et al. Urodynamic analysis of micturition symptoms in the female. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 141:875-877.
3. Steward W et al. Prevalence and impact of overactive bladder in the US: results from the NOBLE program. *Neurourol Urodyn* 2001;20:406.
4. España M., Salinas J. Tratado de uroginecología. 2004; Ars Médica. España. Capítulo 13: 159-160.
5. de Groat WC et al. Neural control of the urinary bladder: possible relationship between peptidergic inhibitory mechanisms and detrusor instability. *Neurourol Urodyn* 1985;4:285-288.
6. Whorwell PJ et al. Bladder smooth muscle dysfunction in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 1986;27:1014-1017.
7. Walters M., Karram M. Urogynecology and reconstructive pelvic surgery. 2nd edition. 1999. Chapter 24;298.
8. Abrams P. Detrusor instability and bladder outlet obstruction. *Neurourol Urodyn* 1985;4:317.
9. Pillai NP, Ramaswamy S, Gopalakrishnan V, Ghosh MN. Contractile effect of prolactin on guinea pig isolated ileum. *Eur J Pharmacol.* 1981 Jun 10;72(1):11-6.
10. Skrabanek P, Powell D. Substance P in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol.* 1983 May;61(5):641-6.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

11. Walters CA, Daly DC, Chapitis J, Kuslis ST, Prior JC, Kusmik WF, Riddick DH. Human myometrium: a new potential source of prolactin. *Am J Obstet Gynecol.* 1983 Nov 15;147(6):639-44.
12. Sauro MD, Zorn NE. Prolactin induces proliferation of vascular smooth muscle cells through a protein kinase C-dependent mechanism. *J Cell Physiol.* 1991 Jul;148(1):133-8.
13. Sauro MD, Bing B, Zorn NE. Prolactin induces growth-related gene expression in rat aortic smooth muscle in vivo. *Eur J Pharmacol.* 1992 Apr 10;225(4):351-4.
14. Nowak RA, Rein MS, Heffner LJ, Friedman AJ, Tashjian AH Jr. Production of prolactin by smooth muscle cells cultured from human uterine fibroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 May;76(5):1308-13.
15. Nohara A, Ohmichi M, Koike K, Jikihara H, Kimura A, Masuhara K, Ikegami H, Inoue M, Miyake A, Murata Y. Prolactin stimulates mitogen-activated protein kinase in human leiomyoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997 Sep 18;238(2):473-7.
16. Nowak RA, Mora S, Diehl T, Rhoades AR, Stewart EA. Prolactin is an autocrine or paracrine growth factor for human myometrial and leiomyoma cells. *Gynecol Obstet Invest* 1999;48(2):127-32.
17. Meli R, Gualillo O, Raso GM, Di Carlo R. Further evidence for the involvement of prolactin in the inflammatory response. *Life Sci.* 1993;53(6):PL105-10.