



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CORRELACION ENTRE EL CUADRO CLINICO Y PERFIL
HORMONAL EN PACIENTES HIPER-PROLACTINEMICAS

T E S I S

Que para Obtener el Título en la Especialidad de:

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

Dr. Gustavo Romero Gutiérrez

ASESOR

Dr. Armando Fco. Aguirre Beltrán



Veracruz, Ver.

TESIS CON
FALA DE ORIGEN

1989.



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.

I N D I C E

I.-	INTRODUCCION	1
II.-	MATERIAL Y METODOS	4
III.-	RESULTADOS	7
IV.-	DISCUSION	11
V.-	CONCLUSION	13
VI.-	RESUMEN	14
VII.-	BIBLIOGRAFIA	15

I.- INTRODUCCION

En años recientes con la incorporación de los métodos de radioinmunoensayo se han caracterizado adecuadamente ciertos padecimientos que presentan alteraciones hormonales en común, tal es el caso del síndrome de Chiari-Frommell (galactorrea-amenorrea postparto), síndrome de Ahumada-Del Castillo (galactorrea-amenorrea en mujeres no púerperas) y el síndrome de Forbes (galactorrea-amenorrea asociada a tumor hipofisiario). Las mediciones de los niveles de prolactina mostraron que estos síndromes tienen en común niveles séricos elevados, de esta hormona (1).

El síndrome de amenorrea-galactorrea se refiere a la ocurrencia de estos signos clínicos no relacionados a un parto reciente, lactancia o el uso de medicamentos que se conoce estimulan la secreción de prolactina (2).

Se sugiere que el prolactinoma es la causa más común de hiperprolactinemia, estos tumores están formados por células lactotrofas, y aunque la patogenia de los prolactinomas no está aclarada, una hipótesis hipotalámica sugiere una regulación dopaminérgica central deficiente con hiperplasia de los lactotrofos que se transforman en tumores (3).

La hiperprolactinemia funcional, diagnosticada sin tumor demostrable, pudiera representar en realidad un prolactinoma muy pequeño o quizá hiperplasia difusa de los lactotrofos (4).

Los trastornos del hipotálamo pueden producir hiperprolactinemia, interfiriendo en la producción de dopamina en el núcleo arcuato o en su transporte al sistema portal, aunque también se

ha reportado una alteración en el metabolismo de la dopamina como causa de hiperprolactinemia (5).

Se han descrito ciertas drogas que elevan los niveles de prolactina como son, entre otras, las fenotiazinas, butiferonas y metoclopramida que bloquean los receptores de dopamina; la reserpina que provoca la depleción de dopamina, alterando su captación; la metildopa que bloquea la síntesis de dopamina y los estrógenos los cuales actúan en forma permisiva aumentando la síntesis y liberación de prolactina (6).

La hiperprolactinemia puede asociarse a hipotiroidismo, el mecanismo implicado involucra aumento de hormona liberadora de tirotrófina, que actúa como estímulo de la secreción de prolactina. La hiperprolactinemia en la enfermedad renal grave tiene relación con menor depuración de prolactina debido al deterioro del índice de filtración glomerular.

La activación del arco neural sensitivo aferente mediante la succión, el traumatismo de la pared torácica o el herpes zoster, puede causar liberación de prolactina, asimismo la anestesia, los traumatismos y el estrés pueden causar hiperprolactinemia, disminuyendo las sustancias inhibitoras de prolactina (7).

El signo de presentación más frecuente en la hiperprolactinemia se ha encontrado que es la disfunción reproductiva que incluye alteración del ciclo menstrual, anovulación y amenorrea. El mecanismo del hipogonadismo inducido por la hiperprolactinemia parece ser un trastorno funcional de la secreción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), con la consiguiente disminución de secreción de hormona estimulante de los folículos

(FSH) y hormona luteinizante (LH) que conduce a una alteración de la función ovárica.

Se ha reportado recientemente (8) una frecuencia anormalmente disminuída de los rasgos pulsátiles de secreción de LH en pacientes hiperprolactinémicas. No se conoce el mecanismo por el cual la prolactina altera la secreción de GnRH, pero se ha sugerido que está mediado por niveles aumentados de dopamina hipotalámica. Un mecanismo adicional, la pérdida de la respuesta positiva de LH inducida por los estrógenos, se ha explicado por la interferencia en los receptores hipotalámicos para estrógenos (9).

Además la prolactina se ha asociado a una alteración directa sobre el ovario manifestado por inhibición del desarrollo folicular (10) y de la luteinización de las células de la granulosa (11) produciendo una disfunción de la fase lútea.

La galactorrea que se ha reportado en un 50% de las pacientes hiperprolactinémicas pudiera suministrar una pista de la presencia de la enfermedad.

Sin embargo, hasta el momento actual no se tiene conocimiento de algún estudio que describa si existe ó una correlación estadística entre los niveles de prolactina con el cuadro clínico.

El objetivo del presente estudio fué de caracterizar las manifestaciones clínicas en pacientes hiperprolactinémicas y de demostrar si existe ó no una correlación entre los niveles de prolactina con el cuadro clínico.

II.- MATERIAL Y METODOS

El estudio se llevó a cabo en forma prospectiva en el Centro Médico Nacional Veracruz, Ver. del Instituto Mexicano del Seguro Social en el periodo comprendido de Enero de 1987 a Junio de 1988.

Se incluyeron a todas las mujeres que acudieron al servicio de Biología de la Reproducción y que cumplieron con los siguientes requisitos:

- a) No estar usando anticonceptivos hormonales o dispositivo intrauterino.
- b) No estar ingiriendo medicamentos que elevan la prolactina (ver tabla 1).
- c) No tener antecedente de cirugía previa, lactancia, embarazo o estimulación mamaria directa, en 6 meses previos al estudio.

Se tomó como grupo control a 35 pacientes seleccionadas al azar que acudieron a la consulta de Ginecología, sin patología hormonal aparente.

Los datos recopilados fueron: edad de la paciente; ritmo menstrual; presencia ó no de galactorrea (definida como salida espontanea o inducida de secreción lechosa por pezones); amenorrea secundaria (definida como ausencia de menstruación en un periodo mínimo de 90 días); opsomenorrea (definida como menstruaciones cada 35 días o más, pero no mayor de 90 días).

A todas las pacientes que durante el periodo del estudio acudieron al servicio de Biología de la Reproducción se les solicitó determinación de prolactina, durante la fase folicular tardía del ciclo menstrual y aquellas que en dos o más ocasiones resultaron con valores de 30 ng/ml o más, se consideraron como hiperprolactinémicas y si además cumplían con los requisitos establecidos, se incluyeron al estudio.

Las pacientes del grupo control fueron elegidas al azar, según acudían al servicio de Ginecología, sin presentar patología hormonal y similarmente se les solicitó determinación de prolactina, todas las pacientes se consideraron como controles sin tomar en cuenta los niveles de prolactina reportados en este grupo.

La prolactina se cuantificó de muestras sanguíneas tomadas por la mañana y se usó la técnica de radioinmunoensayo según kits comerciales de Coat-A-Count Prolactin (Diagnostic Products Corporation), que reporta una sensibilidad de 3.7 ng/ml y un coeficiente de variación intraensayo de 4.3% a 7.7% y un coeficiente de variación interensayo de 5.0% a 9.1% (12).

Los datos recolectados fueron tabulados y se calcularon medidas de tendencia central, medidas de dispersión, valores porcentuales, prueba T de Student, Chi Cuadrada (χ^2) y Análisis de Regresión y Correlación Lineal Simple (13).

TABLA 1 AGENTES QUE ELEVAN LA SECRECION DE PROLACTINA

AGENTE	MECANISMO DE ACCION
1. Triptofano 5-OH-Triptofano	Eleva niveles de serotonina cerebral
2. Pimozide, haloperidol, Cloropromazina	Bloquean receptores dopamínicos
3. Alfametil-p-tiroxina	Bloquean síntesis de dopamina
4. Alfametildopa	Falso neurotransmisor
5. Reserpina	Vacía dopamina y serotonina en neuro- terminales.
6. Antidepresivos tricíclicos	Vacían catecolaminas y serotonina en neuroterminales.
7. Anfetaminas	Facilitan el ciclo y disponibilidad de norepinefrina.
8. 6-OH-Dopamina	Destruye los terminales dopaminérgi- cos y noradrenérgicos.
9. Diversos: Estrógenos Anticonceptivos orales Hormona liberadora de tirotrófina	

Fuente: Avances en Obstetricia y Ginecología. Gonzalez-Merlo,
Iglesias J, Barzaco I. Edit. Salvat. 1980 Vol 6;105.

III.- RESULTADOS

El número total de la muestra estudiada fué de 58 pacientes, correspondiendo 23 a pacientes hiperprolactinémicas (casos) y 35 pacientes como grupo control.

La edad promedio registrada fué 31.3 años con una desviación estándar (D.E.) de 6.1 años.

Los valores de prolactina de la muestra oscilaron entre 4 ng/ml a 100 ng/ml, el promedio de prolactina en las pacientes hiperprolactinémicas fué 47.1 ng/ml D.E. 21.8 ng/ml, en tanto que el promedio encontrado en el grupo control fué 20.6 ng/ml D.E. 12.2 ng/ml ($P < 0.01$).

Los ciclos menstruales en el grupo control tuvieron en promedio una duración de 30.2 X 4.8 días, en comparación con el grupo de pacientes hiperprolactinémicas cuyos ciclos menstruales fueron de 40.4 X 4.2 días.

En las pacientes hiperprolactinémicas 10 de ellas (43.4%) presentaron galactorrea, 4 cursaron con amenorrea (17.3%) y en forma similar, otras 4 (17.3%) tuvieron episodios de opsomenorrea. En el grupo control 3 pacientes tuvieron galactorrea (8.5%) y 1 paciente (2.8%) presentó amenorrea, ninguna de las pacientes de este grupo cursó con opsomenorrea.

Al comparar estadísticamente estos porcentajes se observó una diferencia significativa entre estos valores ($P < 0.01$) (Figura 1).

COMPARACION DEL CUADRO CLINICO

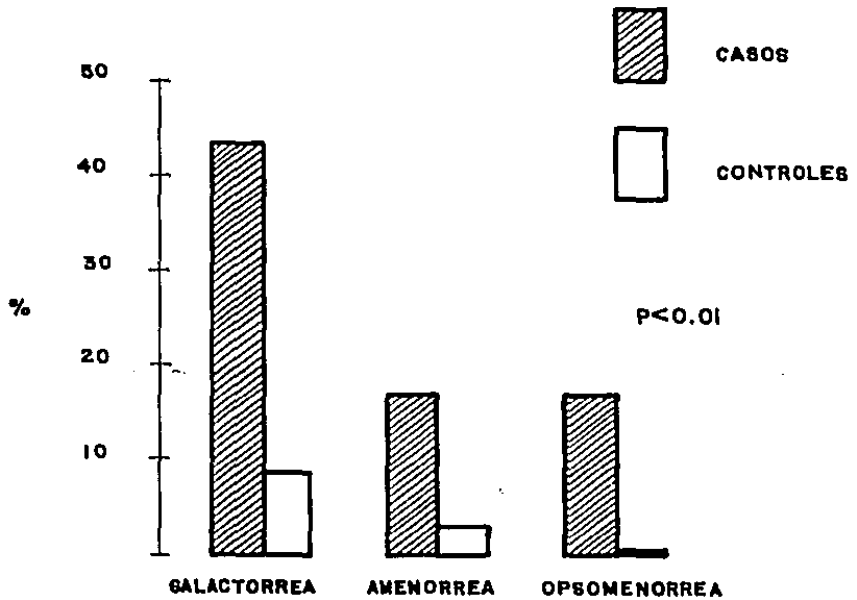


FIGURA I

En solo 2 pacientes con hiperprolactinemia (8.6%) se observó la presencia simultánea de amenorrea-galactorrea.

En 7 pacientes hiperprolactinémicas que tuvieron los niveles más altos de prolactina, el estudio radiográfico de silla turca se consideró normal, excepto en una paciente que se reportó con datos dudosamente sugestivos de tumor hipofisiario, sin embargo el estudio de tomografía axial computarizada de cráneo fue descrito como normal.

Las 58 pacientes se incluyeron en el análisis de regresión y correlación lineal simple, se tomó como variable independiente "X" los valores de prolactina y como variable dependiente "Y" el cuadro clínico observado durante el estudio y determinado mediante la presencia de amenorrea, galactorrea u opsomenorrea. Se dió a cada uno de estos signos clínicos un valor de 1 para su presencia y cero en caso de no presentarse.

La ecuación de la regresión fue $Y = -0.2814 + 2.11E-02 \cdot X$ con un valor de $T = 6.679$ con 56 grados de libertad con un nivel de significancia $P < 0.01$, el coeficiente de correlación (R) fue 0.66 ($P < 0.01$), la curva de regresión se muestra en la figura 2.

LINEA DE REGRESION

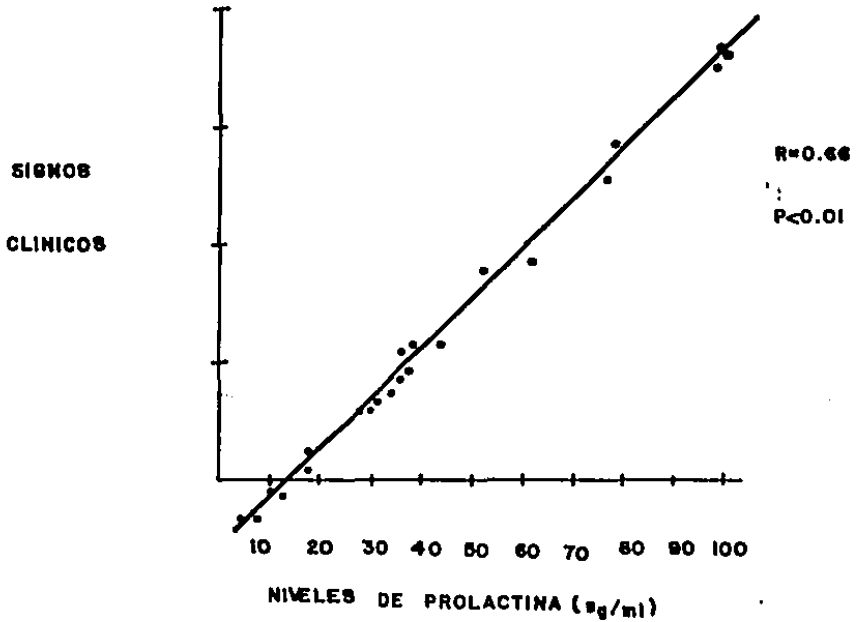


FIGURA 2

IV.- DISCUSION

Los ciclos menstruales en promedio fueron más largos en las pacientes hiperprolactinélicas (40.4 X 4.2 días) en comparación con el grupo control (30.2 X 4.8 días), lo cual puede ser explicado, en parte, por las alteraciones descritas en la fase folicular (10) en pacientes hiperprolactinélicas.

Los niveles de prolactina en las pacientes hiperprolactinélicas, a pesar de ser significativamente superiores a los del grupo control (47 ng/ml y 20 ng/ml, respectivamente, $P < 0.01$), no fueron tan elevados como para sospechar un adenoma hipofisario, como causa de la hiperprolactinemia, además al efectuar el estudio radiográfico y de tomografía axial computarizada de cráneo, no se demostró tumor hipofisario, sin embargo es conveniente un seguimiento longitudinal de estas pacientes, para poder descartar categóricamente esta patología, ya que algunos autores (14) sugieren esta conducta en pacientes hiperprolactinélicas.

Se encontró una diferencia significativa entre la frecuencia de los signos evaluados entre ambos grupos, predominando la galactorrea, como signo más común en las pacientes hiperprolactinélicas (43.4%) y que junto con la amenorrea, se han descrito como los datos clínicos más habitualmente encontrados en las pacientes con hiperprolactinemia (2, 15).

Al efectuar el análisis de regresión lineal, encontramos una relación directa, estadísticamente significativa, entre los niveles de prolactina y los signos clínicos galactorrea, amenorrea y opomenorrea, es decir, a mayores niveles de prolactina, la ocurrencia de estos signos será más frecuente ($R = 0.66$, $P < 0.01$).

Este conocimiento pudiera ser útil, ya que clínicamente se podría sospechar de hiperprolactinemia, así como de la severidad de la misma, como factor causal de estos signos, aunque no se debe descartar el síndrome de galactorrea normoprolactinémica (16), que puede ser originada por una exagerada elevación nocturna de prolactina, moléculas de prolactina de baja inmunorreactividad y alta actividad biológica o por aumento en la sensibilidad de los receptores a prolactina.

Es interesante el hecho que solamente en el 8.6% de los casos se integró el síndrome de amenorrea-galactorrea (Ahumada-Del Castillo) y debe tenerse en cuenta al estar estudiando pacientes en las que se sospeche hiperprolactinemia, ya que según nuestros resultados será mas común encontrar aislados los signos clínicos de hiperprolactinemia.

Debido a que solamente evaluamos los niveles de prolactina asociados al cuadro clínico, consideramos necesario otro estudio que analice los niveles de otras hormonas implicadas en el ciclo reproductivo como son la GnRH, LH y PSH, ya que se ha descrito (8), que los periodos de secreción disminuída de LH, en pacientes hiperprolactinémicas, es debido a reducciones en la secreción de GnRH y este es un mecanismo involucrado en la amenorrea asociada con la hiperprolactinemia.

En nuestros casos no investigamos la frecuencia de anovulación, ya que para asegurar este dato en forma concluyente, se requieren estudios tendientes a descartar esta patología, como determinaciones hormonales de progesterona o biopsia de endometrio y el enfoque de nuestro estudio fué de correlacionar datos estrictamente clínicos con el perfil hormonal y de esta manera a partir de la sospecha clínica iniciar el estudio integral de las pacientes con hiperprolactinemia.

V.- CONCLUSION

1.- Las manifestaciones clínicas mas frecuentemente encontradas en las pacientes hiperprolactinémicas son:

- a) Galactorrea en un 43.4% .
- b) Amenorrea en un 17.3%.
- c) Opsomenorrea en un 17.3%.

2.- Existe una correlación directa entre los niveles de prolactina con el cuadro clínico, con un coeficiente de correlación (R) igual a 0.66 ($P < 0.01$).

VI.- RESUMEN

Mediante un estudio prospectivo realizado en el Centro Médico Nacional Veracruz, Ver. durante el periodo de Enero de 1987 a Junio de 1988, se examinaron 58 pacientes: 23 de ellas con hiperprolactinemia y 35 controles. El propósito del trabajo fué identificar los datos clínicos de presentación mas frecuentes y demostrar estadísticamente si existe ó no correlación entre los niveles de prolactina con el cuadro clínico.

El signo clínico más frecuente en las pacientes hiperprolactinémicas fué la galactorrea (43.4%), seguido de la amenorrea (17.3%).

Solamente 8.6% de las pacientes con hiperprolactinemia presentaron el síndrome de amenorrea-galactorrea.

Se encontró una correlación directa, estadísticamente significativa entre los niveles de prolactina con el cuadro clínico, con un coeficiente de correlación $R = 0.66$ ($P < 0.01$).

VII.- BIBLIOGRAFIA

1. Kleiberg DL, Neel GL, Frantz AG: Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. *New Engl. J. Med.* 296: 589, 1977.
2. Koppelman MCS, Jaffe MJ, Rieth KC, et al: Hyperprolactinemia, amenorrhea and galactorrhea. *Ann. of Inter. Med.* 100: 115, 1984.
3. Fine SA, Frohman LA: Loss of central nervous system components of dopaminergic inhibition of prolactin secretion in patients with prolactin-secreting pituitary tumors. *J. Clin Invest.* 61: 873, 1978.
4. Pereira MG, Sobrinho LG, Alfonso AM, et al: Is idiopathic hyperprolactinemia a transitional stage toward prolactinoma?. *Obstet. Gynecol.* 70:305, 1987.
5. Ho KY, Smythe GA, Duncan M, et al: Dopamine infusion studies in patients with pathological hyperprolactinemia: Evidence of normal prolactin suppressibility but abnormal dopamine metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 58:128, 1984.
6. Luciano AA, Sherman BM, Chapler FK, et al: Hyperprolactinemia and contraception: A prospective study. *Obstet. Gynecol* 65:506, 1985.
7. Chapler FK, Sherman BM, Sonson JA: The effects of an anti-histamine and/or a glucocorticoid on the prolactin response to surgical procedures. *Am J Obstet Gynecol.* 132:367, 1978.
8. Sauder SE, Prager M, Case GD, et al: Abnormal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea: Response to bromocriptine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 59:941, 1984.

9. Aona T, Miyake A: Impaired LH release following exogenous estrogen administration in patients with amenorrhea-galactorrhea syndrome. J Clin. Endocrinol. Metab. 42:696, 1976.
10. Kauppila A, Kirkinen P, Orava M and Nihko R: Effects of metoclopramide-induced hyperprolactinemia during early follicular development on human ovarian function. J. Clin. Endocrinol. Metab. 59:875, 1984.
11. Adashi EY, Reshick CE: Prolactin as an inhibitor of granulosa cell luteinization implications for hyperprolactinemia-associated luteal phase dysfunction. Fertil. Steril. 48:131, 1987.
12. Coat-A-Count Prolactin. Diagnostic Products Corporation. 5700 West 96th Street. Los Angeles, CA 90045. Sep. 1987.
13. Daniel W. Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud. 1ª Edic. Edit. Limusa, Mex. 1977.
14. Pontiroli AB, Falsetti L: Development of pituitary adenoma in women with hyperprolactinaemia: clinical, endocrine, and radiological characteristics. Brit Med J. 288:515, 1984
15. Pérez PE, Gabeza de FA, Flores LP: Prolactinemia y trastornos en la regulación de la función ovárica. I Amenorrea-galactorrea. Ginec. Obstet. Mex. 48:69, 1980.
16. Padilla S, Person GK, et al: The efficacy of bromocriptine in patients with ovulatory dysfunction and normoprolactinemic galactorrhea. Fertil. Steril. 44:695, 1985.