



11217 72 2e
UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD LA SALLE
ASOCIACION GINECOOBSTETRICA
HOSPITAL DE MEXICO

ESTUDIO PROSPECTIVO DE 35 PACIENTES CON SINDROME
DE TENSION PREMENSTRUAL MANEJADAS CON
MALEATO DE LISURIDE

T E S I S
QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A:

DRA. LAURA GARCIA MORENO

ASESOR: DR. CARLOS LOPEZ ROSALES

MEXICO, D. F.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

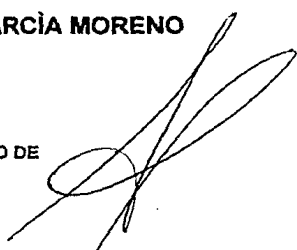
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

**ESTUDIO PROSPECTIVO DE 35 PACIENTES
CON STP MANEJADAS CON MALEATO DE
LISURIDE.**



PRESENTADA POR: DRA. LAURA GARCÍA MORENO

Vo. Bo. **DR. EDUARDO ONTIVEROS CERDA**
TITULAR DEL CURSO DE POSTGRADO DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA



Vo. Bo. **DR. JOSE ANTONIO AGUILAR GUERRERO**
JEFE DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL DE MEXICO

Vo. Bo. **DR. CARLOS LOPEZ ROSALES**
ASESOR DE TESIS



**ASOCIACION GINECO-OBSTETRICA.
HOSPITAL DE MEXICO.**

A todos aquellos que con su enseñanza, paciencia, apoyo y comprensión me ayudaron no sólo a la realización de este trabajo, sino también a mi desarrollo profesional.

CONTENIDO :

I. SINDROME DE TENSION PREMENSTRUAL

Introducción
Definición
Historia y Epidemiología
Cuadro clínico
Clasificación
Etiología y Fisiopatología
Diagnóstico
Tratamiento

II. AGONISTAS DOPAMINERGICOS

Aspectos generales
Maleato de Lisuride
Estructura Química
Farmacología y Farmacodinamia
Efectos colaterales y contraindicaciones
Vías de administración y preparados

III. ESTUDIO PROSPECTIVO DE 35 PACIENTES CON STP MANEJADAS CON MALEATO DE LISURIDE (DOPERGIN).

Introducción
Material y Métodos
Resultados
Discusión
Conclusiones
Resumen
Bibliografía
Tablas

INDICE

Síndrome de tensión premenstrual

Introducción	1
Definición	2
Historia y Epidemiología	3
Cuadro Clínico	4
Clasificación	6
Etiología y Fisiopatología	8
Diagnóstico	14
Tratamiento	18

Agonistas Dopaminérgicos

Aspectos Generales	24
Maleato de Lisuride	26
Estructura Química	27
Farmacología y Farmacodinamia	28
Efectos colaterales	30
Vías de administración y prep.	31

Estudio de 35 pacientes con STP manejadas con lisuride

Introducción	32
Material y métodos	34
Resultados	36
Discusión	38
Conclusiones	40
Resumen	41
Bibliografía	42

INTRODUCCION

SINDROME DE TENSION PREMENSTRUAL

El síndrome de tensión premenstrual (STP) ó síndrome de Frank es un cuadro clínico caracterizado por la existencia de una serie de alteraciones orgánicas y psicológicas que se presenta siempre en la fase luteínica del ciclo menstrual y que afecta a una de cada dos mujeres entre 20-40 años de edad.

Aunque la etiología no ha sido aún determinada su relación con el ciclo menstrual ha sugerido la participación hormonal de una manera causal ó al menos propiciatoria en la producción de los síntomas, invocándose una alteración en el equilibrio de estrógenos y progesterona o bien la influencia de la prolactina.

Se han intentado varios tratamientos con la idea de modificar el medio hormonal de las pacientes y otros más de apoyo ó puramente sintomáticos, sin que hasta ahora pueda hablarse del tratamiento ideal y mucho menos único.

Este trabajo consta de tres capítulos:

El primero comprende una recopilación sobre los aspectos generales del STP; el segundo se refiere a los agonistas dopaminérgicos especialmente el Maleato de Lisuride que son compuestos que se han utilizado en el tratamiento del STP; y el tercero consiste en un estudio prospectivo en el que se realizó tratamiento con Maleato de Lisuride a 35 pacientes con este síndrome.

DEFINICION

El Síndrome premenstrual o también referido tensión premenstrual se define como un conjunto de síntomas que ocurren regularmente en la fase lútea, los cuales desaparecen durante la fase menstrual y están ausentes durante la fase folicular del ciclo (ACOG).

El STP no constituye síntomas específicos pero más bien existe un largo número de síntomas físicos, emocionales y cognitivos.

Al definir el Síndrome de Tensión Premenstrual lo primero que tenemos que recordar es que en la mujer hay fenómenos que normalmente varían en el transcurso del ciclo menstrual, por lo que no todos los cambios premenstruales son STP. Dentro de los fenómenos que varían normalmente con el STP encontramos una variación discreta en el tamaño de la glándula tiroides, exacerbación de procesos patológicos como la migraña, herpes, asma, y los cambios conocidos como molimia y en la mayoría de las mujeres son cambios leves que se toman como un aviso de que se va a iniciar la menstruación. (27)

Los síntomas más comunes son mastalgia, edema, distensión abdominal, dismenorrea e irritabilidad.

HISTORIA Y EPIDEMIOLOGIA

En 1950, Morton definió el STP como una entidad que suele causar un deterioro de bienestar psíquico y físico de quien lo padece (27). En 1985, Reid lo definió como una serie de cambios físicos y psicológicos con o sin alteraciones en el comportamiento habitual, lo suficientemente severos para causar un deterioro tanto en las actividades normales como en las relaciones interpersonales, que forzosamente se presentan de manera periódica y siempre dentro de la fase lútea del ciclo menstrual (42).

Por lo anterior, el STP se reserva para los cambios premenstruales adversos cuya duración e intensidad basten para alterar la vida de la paciente. Es claro que por lo subjetivo de la definición y lo vago de los síntomas se pueden imbricar algunos casos de molimia severa dentro del STP.

Nos enfrentamos a un problema difícil ya que desde que no hay una definición exacta del síndrome (34), tampoco se ha podido calcular con exactitud su incidencia, no hay definiciones uniformemente aceptadas. Además tratamos con síntomas que son más bien subjetivos (27).

La frecuencia de mujeres con síntomas tan intensos como para catalogarlas dentro de este grupo no es tan bajo, 20% tienen intensa molimia, y en 5 a 40%, (52,47) según la fuente que se consulte, los cambios premenstruales no son STP. El 70% de las mujeres durante la ovulación inician con sintomatología de tensión premenstrual, típicamente los síntomas ocurren pocos días antes del sangrado, siendo en la mayoría medianos en intensidad y no interfieren con la actividad cotidiana de la mujer, así como su actividad social, y del 5 al 10% de las mujeres de la población general tienen síntomas severos de STP en edad reproductiva.

CUADRO CLINICO.

Los síntomas más comunes que se presentan son:

1. Cefalea
2. Transtornos del sueño
3. Fatiga
4. Retención de líquidos
5. Irritabilidad
6. Antojos
7. Hipersensibilidad y turgencia mamaria.

Los síntomas emocionales más comunes son:

1. Irritabilidad
2. Depresión
3. Ansiedad
4. Facilidad al llanto
5. Hostilidad

Los síntomas cognitivos más comunes:

1. Dificultad para la concentración
2. Confusión y pérdida de la autoestima.

La intensidad del síndrome ha de valorarse de acuerdo con el grado de afección a la vida diaria. Se consideran como cambios importantes cuando se altera la vida laboral de la enferma, o se afecta la relación interpersonal y familiar de la paciente. También en presencia de intentos suicidas, uso de alcohol y drogas, aislamiento social y otras conductas disfuncionales, así como antecedentes de búsqueda de tratamiento.

Los síntomas del STP son diversos e incapacitantes. Hay alrededor de 100 síntomas conductuales, físicos y psicológicos asociados con el síndrome. Los síntomas físicos incluyen en el 98% de los casos fatiga, cefalea en el 91%, distensión abdominal 90%, hipersensibilidad y turgencia mamaria 81%, acné 79%, artralgias 73%, disminución del número de micciones 70%, estreñimiento 64%, falta de coordinación o torpeza en la realización de movimientos 57%, recurrencia herpética o de hongos 40%, antojos para determinados alimentos 12%. (29,47)

Los síntomas emocionales más frecuentes, incluyen la triada ansiedad, hostilidad y cólera en 98%, depresión en el 70%, y algunos de menor intensidad como el llanto fácil, pérdida de la autoestima, confusiones y reducción en la capacidad para concentrarse pero, para valorar la intensidad de la depresión, una gran proporción de éstas tuvieron intentos suicidas. También hay problemas en las relaciones interpersonales, con deseo de aislamiento y crisis de pánico.

Los cambios conductuales se evidencian por un incremento en el apetito, particularmente por dulces y comida salada, rechazo por las actividades sociales o de trabajo, incremento en el consumo de alcohol, incremento o decremento en la libido, e incluso la violencia física hacia el esposo e hijos. (29,47)

CLASIFICACION

Por la diversidad de las características presentes en las pacientes con STP, se han realizado diversas clasificaciones del síndrome, y los subtipos así expresados se superponen. Sin embargo Van Keep y Leherter en 1981 analizaron datos de un estudio de población y clasificaron al síndrome en tres subcategorías afluentes entre sí:

- GRUPO A : Sintomas primarios por retención de líquidos y secundarios que incluyen malestar general y fatiga.

- GRUPO B : En donde los síntomas primarios fueron nerviosismo y los secundarios incluyeron retención de líquidos y dolor.

- GRUPO C : Los síntomas primarios incluyeron dolores y los menos importantes fueron los de nerviosismo.

Las pacientes con STP pueden además presentar trastornos psiquiátricos. Se define como STP primario cuando la paciente no tiene ningún antecedente de trastorno psiquiátrico y secundario cuando sí lo tiene. De hecho alrededor de un 50% de las pacientes que buscan ayuda especializada por creer presentar un STP, tienen algún trastorno psiquiátrico de tipo general. La paciente por lo regular es capaz de diferenciar entre el STP y el trastorno psiquiátrico (28).

Algunos autores refieren que la asociación entre STP y los desórdenes psiquiátricos no está bien establecida, otros autores sugieren que las mujeres con STP son de alto riesgo cuando han desarrollado un trastorno afectivo en alguna época de su vida. Como la mayoría de las mujeres con STP no tienen trastornos afectivos la referencia rutinaria a la evaluación psiquiátrica no está indicada.

La evaluación psiquiátrica no está requerida en todos los casos, pero pudiera ser útil en las siguientes situaciones:

1. Con historia frecuente de intentos de homicidio especialmente cuando están planeados, o si la paciente ha pensado en ello.
2. Si los síntomas de depresión están presentes en todos los meses.
3. Si la paciente tiene un diagnóstico psiquiátrico previo y no acude a su consulta.
4. Si la historia clínica sugiere algún trastorno de personalidad, depresivo o de pánico.

ETIOLOGIA Y FISIOPATOLOGIA

El punto de interés de localización del STP es el hipotálamo. Diferentes neurotransmisores y hormonas están implicados incluyendo serotonina, endorfinas (opiáceos endógenos), hormona estimulante de los melanocitos, así como efectos centrales de estimulación periférica de estrógenos y progesterona, así como la hormona tiroidea.

Ninguna hipótesis actualmente, así como las pruebas directas de función hipotalámica tienen utilidad clínica.

Desde 1971 es posible determinar las concentraciones plasmáticas de prolactina. Este hecho, unido a los hallazgos realizados últimamente, relativos al significado clínico de la hiperprolactinemia, aclaró ciertos aspectos de los trastornos del ciclo menstrual (50).

Es indispensable conocer el comportamiento del ciclo menstrual normal para comprender sus trastornos. Existen tres niveles de control hormonal, a) hormonas hipotalámicas, b) gonadotropinas, y c) esteroides ováricos, la actividad cíclica de estas hormonas comienza en la pubertad y termina en la menopausia.

El estrógeno es sintetizado por los folículos ováricos en maduración, por el cuerpo luteo y por la placenta. Este estimula el crecimiento del miometrio y del endometrio, aumenta la sensibilidad del miometrio a la oxitocina, dilata el cuello y actúa sobre el moco cervical. La progesterona es producida por el cuerpo luteo y por la placenta, esta hormona induce el desarrollo de glándulas tubulares en el endometrio, las cuales se llenan de secreciones. Las gonadotropinas (FSH, LH) son segregadas por las células basófilas del lóbulo anterior de la hipófisis. Son glucoproteínas cuyas moléculas consisten en una cadena alfa común a ambas y cadenas beta diferentes. La FSH estimula la maduración del folículo, su concentración plasmática aumenta al comienzo de la fase folicular, para a continuación, disminuir levemente antes de alcanzar otro breve pico que coincide con el pico de LH. La LH induce la ovulación y la transformación del folículo roto en el cuerpo luteo. La prolactina mantiene el nivel de la síntesis de progesterona en el cuerpo luteo. La concentración plasmática es más elevada durante la segunda mitad del ciclo, aunque alcanza su pico máximo 1 ó 2 días antes de la ovulación. La mayoría de los inhibidores de la prolactina son agonistas del neurotransmisor dopamina (43,50)

A Continuación se describen los valores normales de éstas hormonas en la segunda fase del ciclo menstrual (32).

Estrógenos totales	50 a 300pg-ml
Progesterona	2.5 a 28 ng-ml
Prolactina	0 a 25 ng-ml
LH	0 a 24 mU-ml
FSH	2.5 a 15.1 mU-ml

La etiología del STP no ha sido determinada. A lo largo de los años se han desarrollado diversidad de teorías para explicar la existencia, sin embargo ninguna de ellas ha sido comprobada. En un principio se pensó que se trataba de un exceso de estrógenos circulantes, posteriormente se creyó que se trataba de un desequilibrio entre los estrógenos y la progesterona circulante. A pesar de que ésta teoría se basó en que la presencia de la gran mayoría de los síntomas están en la fase progestacional del ciclo, mediante mediciones de progesterona sérica circulante, en estas enfermas, en fase lútea, y en presencia de los síntomas, no se ha podido comprobar una disminución de ésta hormona; por el contrario, se han encontrado niveles más altos que los normales, incluso también de estrógenos.

Más recientemente, Casper y Cols,(6) han especulado que éstas pacientes son en realidad, funcionalmente, hipoestrogénicas. Sugieren que en la fase lútea la secreción de progesterona inhibe la acción estrogénica, por depleción de los receptores para estrógenos tanto a nivel periférico como central.(48)

Hay otro dato que vale la pena revisar en éste punto. Las concentraciones de progesterona en el Sistema Nervioso Central (SNC) no son las mismas que en el tejido periférico, y se pueden medir en el líquido cefalorraquídeo. El cerebro también metaboliza los esteroides sexuales y desde hace mucho tiempo se sabe que éstos tienen efectos sobre el sistema nervioso, ya que modifican la actividad eléctrica y enzimática del mismo. De hecho, la administración de progesterona oral tiene efecto sedante anestésico. Es lógico pensar que hay receptores para éstas hormonas en el SNC. En conclusión se piensa que funcionan como agentes permisivos, pero que tienen que haber otros factores que favorezcan la aparición del síndrome (48).

Se ha avanzado en la hipótesis de que las hormonas sexuales pueden estimular la secreción de hormona antidiurética (vasopresina) proveniente del lóbulo posterior de la hipófisis, la cual explicaría la retención de líquidos y edema (42). Se sabe pues, que en el STP hay cierta retención de líquidos, y ha ciencia cierta no se sabe a que se debe, más sin embargo, hay una serie de hechos que pudieran abrir luz a este respecto. Después de la ovulación hay un incremento en el sistema renina angiotensina aldosterona, con un aumento en la permeabilidad capilar a las proteínas plasmáticas. Contradictoriamente, la progesterona tiene un efecto natriurético, mientras que, los estrógenos incrementan el sustrato de renina y afectan el transporte de sodio renal. Recientemente se ha descrito la existencia de un péptido natriurético auricular, que complica aún más el complejo control de la homeostasis. Este péptido es secretado por el corazón, como respuesta a un incremento en la presión arterial. Provoca entre otros efectos un incremento en el flujo urinario, hipotensión y disminución de la secreción adrenal de angiotensina II. Davidson y Cois. (10) estudiaron la relación entre el péptido natriurético auricular, el sustrato de la renina y la aldosterona en mujeres con STP que se quejaban de retención de agua, y concluyeron que éstas hormonas no juegan un papel directo en la patofisiología del STP.

En estas pacientes se han observado niveles séricos discretamente supranormales de prolactina (PRL), sobre todo en la segunda mitad del ciclo. Estas elevaciones son tan discretas que no pueden ser clasificadas como hiperprolactinemias. Al parecer la PRL también inhibe la excreción de sodio y potasio. El papel, de ésta hormona en el STP no está del todo bien definido (18,47,48,51).

Las endorfinas también han sido estudiadas en ésta entidad. Normalmente en las mujeres en la fase lútea se observa un incremento en la betaendorfina sérica. Probablemente a nivel central, se registran los mismos incrementos. En las mujeres que tienen STP hay disminución de beta endorfinas séricas con diferencia estadísticamente significativa con respecto a las que no tienen el síndrome (47). Es aquí donde es más atractiva la teoría de Casper (6) ya que aunque no se encuentra aprobada, los niveles reducidos de endorfinas en la fase lútea pueden coincidir con niveles reductor de estrógenos.

Los niveles séricos de endorfinas y de estrógenos general y normalmente se encuentran acoplados, y varían en forma proporcional. Además, pueden existir anomalías en el metabolismo de las catecolaminas a nivel central relacionadas con la actividad opioide y estrogénica recientemente descrita. Sin embargo ésta deficiencia de endorfinas no puede diferenciar entre el síndrome y la depresión premenstrual. Además, los niveles de endorfinas en el tejido nervioso puede no correlacionar con las concentraciones en la sangre periférica (48).

Se sabe que algunos trastornos psiquiátricos presentan como marcador biológico una disminución de la mono amino oxidasa B plaquetaria. Rapkin y Cols (41) intentaron evaluar la interconexión entre el STP y los trastornos psiquiátricos determinando la concentración de mono amino oxidasa B plaquetaria en pacientes portadores del síndrome. Concluyeron que no hay diferencia estadísticamente significativa en la concentración de monoaminooxidasa B plaquetaria en las pacientes con STP, por lo que la descartan como marcador biológico.

Las prostaglandinas se encuentran relacionadas con el STP. Los cambios en la concentración de las prostaglandinas en el aparato reproductor femenino afectan la regresión cíclica del cuerpo amarillo y consecuentemente el despegue menstrual y la reacción decidual. Normalmente las prostaglandinas se encuentran elevadas hacia el final del ciclo, pero el útero se encuentra protegido de los efectos deletéreos de éstas porque hay también niveles elevados de progesterona. Cuando caen los niveles de progesterona, aparece el despegue catamenial y los niveles elevados de prostaglandinas causan dismenorrea.

La dismenorrea tiene algunos síntomas comunes con el STP. Es probable que la PgE2 intervenga en la hipersensibilidad y turgencia mamaria; hay vasodilatación, hipertermia y dolor. Hay aumento en el tamaño mamario, las pacientes con mastopatía fibroquística tienen PgE2 elevada. (4,35,48)

En estudios recientes, se demostrò que las mujeres con STP tenían niveles sèricos de prostaglandinas y sus precursores, anormalmente bajos, tanto en la fase lutea como folicular. De hecho se sugiere que las portadoras del síndrome presentan una desaturaciòn de los àcidos linoleico y gamalinoleico defectuosa, con la consecuente disminuciòn de prostaglandinas. Sin embargo los niveles sèricos no necesariamente coinciden con los niveles tisulares. (26,47). En el SNC las prostaglandinas tienen un papel importante, ya que funcionan como neurotransmisores y pueden ser reguladores de la homeostasia cerebrovascular, modificando la secreciòn de ADH. Los trastornos afectivos pueden ocurrir con exceso o deficiencia de prostaglandinas. Las concentraciones bajas de PGE₂, pueden hacer mäs sensibles los efectos de la PRL en las pacientes con STP. Se cree que los efectos de la PRL dependen de la interacciòn con otras hormonas. Un incremento en la PRL depende de la interacciòn con otras hormonas. Una disminuciòn en la PRL provoca un incremento en la dopamina por un feedback corto (asa corta).

El aumento de dopamina inhibe a las células del cuerpo luteo y por lo tanto hay una disminuciòn en la producciòn de progesterona, lo cual provoca una fase lútea deficiente. (4,48,52). Ademäs las prostaglandinas tienen efecto importante y aún no muy bien determinado en el riñòn. (4,18), que va desde graduar la filtraciòn glomerular hasta regular la producciòn de renina, y por lo tanto influir en el equilibrio hidroelectrolítico y por lo mismo en el STP. (4)

La disfunciòn tiroidea tambièn parece estar asociada al síndrome, sin embargo, uno debe ser cuidadoso y no interpretar como que el síndrome se debe a una disfunciòn tiroidea: es un fenómeno asociado y no uno ligado como causa efecto. (47)

Lo mäs probable es que el STP sea consecuencia de una interacciòn compleja y poco entendida entre las hormonas esteroides de origen ovàrico, los péptidos opioides endògenos, los neurotransmisores, las prostaglandinas, el sistema autònomo perifèrico y el sistema endòcrino.

El ovario, al modular una serie de factores endòcrinos, crea un ambiente propicio y permite que la paciente sea vulnerable a un estímulo inicial. Esta vulnerabilidad puede ser magnificada o reducida por el perfil psicológico de la paciente con STP. (47)

La edad de inicio es un factor pronóstico importante y el STP puede iniciar desde la menarquia, con la misma frecuencia que en las mujeres adultas pero con una intensidad menor. La intensidad de los síntomas varía de un ciclo al otro, pero se cree que hay relación con el stress, y habitualmente no se resuelve en forma espontánea, hasta que se llega al climaterio. Sólo en algunos casos muy seleccionados, la ooforectomía y la histerectomía pueden mejorar el síndrome (29).

Hay por lo tanto factores de riesgo que son la edad, a mayor edad-mayores síntomas. Paridad, (52) a mayor número de embarazos, mayor intensidad de los síntomas, pero no se desligó de la edad. En general, presentan menos dismenorrea y los síntomas son más intensos si su tipo menstrual dura más de 35 días. En cuanto a los anticonceptivos hormonales orales, algunas mujeres pueden incrementar sus síntomas, y con respecto a la toxemia se ve cierta relación con dicha entidad pero sin ser estadísticamente significativa.. De un 22 a 30% de las pacientes buscan tratamiento.(29)

DIAGNOSTICO

La característica clave para el diagnóstico del STP es el momento de aparición de los síntomas, éstos sólo deben aparecer en la fase lútea y remitir en la fase folicular, sin embargo por la presencia de los síntomas afectivos, hay que hacer diagnóstico diferencial con trastornos psiquiátricos previos o con síntomas premenstruales que se empeoran en presencia de stress.

Por lo general, hay discrepancia entre los diagnósticos prospectivos y los retrospectivos, para evitar éstas discrepancias se ha ideado una serie de esquemas en los cuales en forma prospectiva, la paciente registra sus síntomas día a día y así se correlacionan con la fase del ciclo menstrual.

Puede realizarse un registro en el cual la paciente anote libremente sus síntomas, éste sistema no tiene influencia sobre la paciente. Este registro deberá de realizarse por dos o tres ciclos consecutivos.

SINTOMAS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Cefalea																														
Mastalgia																														
Distensión A.																														
Edema																														
Mal caracter																														
Dolor en muslo																														
Alt.del appetit.																														

Se calificó de 0 a 9 siendo 9 el dolor más importante -
que haya tenido en su vida.

La principal característica para distinguir un STP y trastornos psiquiátricos, es la ausencia de síntomas en la fase folicular por lo menos durante una semana. Las mujeres que describen sintomatología en la fase folicular difícilmente presentan el síndrome.(47).

La valoración del STP requiere de mucho cuidado, incluso se puede pensar que se trate de un diagnóstico de exclusión, pero lo que es cierto, es que requiere de varias entrevistas, y se puede incluso proponer una entrevista en fase folicular y otra en fase progestacional, con lo cual se puede valorar bien a la paciente, pero siempre hay que tener cuidado de no confundir un trastorno del estado de ánimo como la depresión, la irritabilidad o la ansiedad con el síndrome, aunque éstas son las causas más frecuentes de búsqueda de tratamiento. (29,48)

De lo anterior se deduce que las mujeres con esta entidad que tienen problemas leves o moderados, pueden ser evaluadas por una sola persona, pero las que tienen en forma severa deben ser evaluadas en forma multidisciplinaria.(34). Las mujeres con STP tienen facilidad para desarrollar otros padecimientos psiquiátricos, hay una alta relación con la depresión, más sin embargo, las depresiones psiquiátricas rara vez aparecen en el periodo premenstrual (28). Sin embargo, hay trastornos psiquiátricos que pueden variar con el ciclo menstrual entre los cuales se incluyen la psicosis, la bulimia, los trastornos de pánicos, la migraña (2) y el alcoholismo (29,45).

Algunos desordenes que pueden asociarse a la fase lutea del ciclo menstrual son:

- + Migraña (al parecer el más importante)
- + Exacerbación del herpes genital
- + Asma
- + Convulsiones
- + Acné
- + Angina (sólo un caso reportado)
- + Pobre control diabético
- + Glaucomas

Estos son importantes reconocerlos porque éstos problemas pueden ser tratados oportunamente.

TRATAMIENTO

Los tratamientos para el STP son muy variados, sin embargo para poder evaluar correctamente el tratamiento es necesario antes que nada asegurarse de que la paciente tiene STP, y que ademas no cuenta con alguna enfermedad psiquiátrica subyacente.

Antes de iniciar un tratamiento hay que tener un mes de lavado con placebos, y los tratamientos se deben de prolongar por 4 meses. Como casi ningún estudio cumple con los requisitos mencionados es muy difícil poder evaluar correctamente los resultados reportados en la literatura. Empecemos por acentar que la eficacia de los placebos en el tratamiento de este síndrome oscila entre el 45 al 90% (35,47). Este alto porcentaje de efectividad puede deberse a los magníficos resultados que se obtienen con una entrevista medica correctamente orientada, en donde es importante escuchar y tranquilizar a la paciente, proporcionando ademas información acerca de su padecimiento. (35)

De la misma manera es aconsejable fomentar una entrevista cordial (23), y algunos autores incluyen un tratamiento libre de drogas que comprende:

- Dieta
- Ejercicio
- Reducción de stress

Los complementos vitamínicos y minerales son incluidos frecuentemente en esta categoría, pero se debe de recordar que los efectos adversos pueden ocurrir por el uso de estas sustancias, por lo tanto deben de ser considerados como drogas.

Se aconseja modificar hábitos higiénico-dietéticos, se recomienda limitar el consumo de azucar refinada, sal, carnes rojas, lácteos y chocolates. Disminución del tabaquismo, fomentar el consumo de carnes blancas, y de carbohidratos complejos como los almidones; comer en forma fraccionada; y reducir la ingesta de xantinas en la fase premenstrual. También se recomienda el ejercicio, que puede ir desde los ejercicios aeróbicos hasta la meditación trascendental, ya que con estas actividades hay un incremento de las endorfinas endógenas por lo cual se explica el efecto tranquilizante y sedante.

Se recomienda evitar situaciones estresantes en la fase premenstrual, y hay que hacer entrevistas con los familiares para explicarles el STP. Con las medidas mencionadas anteriormente se favorece la adaptación al síndrome. (35,47)

No hay un tratamiento completamente satisfactorio para este síndrome, porque no se conoce la fisiopatología exacta del mismo. Con los diversos tratamientos solo se logran disminuir algunos de los síntomas, por lo cual lo más conveniente es individualizar el tratamiento. En forma general se recomienda iniciar el tratamiento con medicamentos no hormonales ya que, por norma general, tiene menos efectos secundarios. Si no se aprecia ninguna mejoría se recomienda en primer lugar revalorar el diagnóstico, y en caso afirmativo se puede usar una diversidad de fármacos que si tienen más efectos secundarios. En caso de diagnóstico difícil o dudoso se puede incluso recurrir a la amenorrea iatrogena durante 3 a 6 ciclos. Si los problemas persisten a pesar de esto, puede ser necesario que se requiera de la intervención del psiquiatra. (35)

Dentro de los fármacos no hormonales tenemos la piridoxina o vitamina B6. Esta es una coenzima usada en la biosíntesis de la dopamina, y de la serotonina. Se han reportado casos de polineuritis por el abuso de esta coenzima. En el hombre dosis orales de hasta 1.000 ng diarios no han causado reacciones adversas. El fosfato de piridoxal tiene un papel importante en el metabolismo como coenzima de gran variedad de transformaciones metabólicas de aminoácidos, entre ellas descarboxilación, transaminación, y racemización, así como en pasos enzimáticos del metabolismo del triptófano, los aminoácidos que contienen azufre y los aminoácidos. En hombres deficientes en vitamina B6 muchos metabolitos del triptófano se excretan en cantidades anormalmente grandes. Además de su acción típica como cofactor, la piridoxina puede modificar los efectos de las hormonas esteroideas por medio de interacciones con complejos receptores de esteroides (20). Otro producto recomendado es el aceite de primula o de Vellorita, también conocido como aceite de hoja de San Pablo, pues tiene ácido linoleico y gamaaminobutírico, cuya síntesis es deficiente en estas enfermas (35).

Los progestágenos son probablemente los fármacos más usados en el tratamiento de esta enfermedad, (34,47) y se utilizan más bien empíricamente. Fueron propuestos por Dalton hace varias décadas, basados en que en la fase lútea de estas pacientes existía una disminución de la progesterona sérica, teoría que como se dijo previamente, no ha sido comprobada. La dosis son de 2 a 5 mg del día 16 al 25 del ciclo.

Parece ser un buen tratamiento que además tiene pocos efectos secundarios. El mecanismo de acción es incierto, y la eficacia no está completamente comprobada. Apesar de que se dice que es un tratamiento con pocos efectos secundarios, se desconoce lo que puede producir administrada crónicamente.

Para la administración de este fármaco se debe tener la certeza de que no hay embarazo. La forma más aceptada para administrar progesterona es la micronizada por vía oral, a pesar de que se sabe que dosis excesivamente grandes sí pueden intoxicar a la paciente. No se sabe durante cuánto tiempo se debe continuar con el tratamiento.

La dihidroprogesterona tiene una tasa de resultados del 50 al 82% y se puede usar para provocar amenorrea iatrogénica. Otros tratamientos hormonales incluyen la administración de estrógenos y progestágenos. Una forma muy común de hacerlo es con los implantes que tienen 100 mg de estradiol y 5 mg de noretisterona. Estos tienen la ventaja de no atrofiar y de no provocar además hiperplasia de endometrio, lo que los pone en un plano claramente superior. Si se usan hormonales combinados orales puede pasar que exista alivio de síntomas, que se continúe con los síntomas pero solo uno o dos días antes del período menstrual, que exista intolerancia a los mismos por efectos depresivos, o que no exista ningún cambio. (34,35,36)

La progesterona administrada a algunas pacientes puede provocar una mejoría espectacular, pero al comparar la progesterona con los placebos, se ve que no es mejor (8,54).

Se sabe que la infusión de dopamina ocasiona una marcada diuresis de sodio, los responsables de este efecto pueden ser los receptores de dopamina localizados en los vasos sanguíneos renales. Por otro lado, las neuronas dopaminérgicas, en el hipotálamo parecen inhibir la secreción de vasopresina. (51)

Recientemente se ha preconizado el uso de Agonistas dopaminérgicos, que son derivados de los alcaloides del cornezuelo de centeno. Pertenecen a la familia de las ergolínicas, específicamente derivada del ácido lisérgico, pero no ocasiona trastornos alucinógenos, como la dietilamida del ácido lisérgico. También está exento de los efectos vasoconstrictores y aterotónicos de los otros agentes ergonovínicos (20,39). Este fármaco, ocupa los receptores de dopamina por lo cual inhibe la secreción de prolactina. Se sabe que el control de la secreción de PRL por el hipotálamo tiene carácter esencialmente inhibitorio, la dopamina es un neurotransmisor que actúa como factor inhibitorio de la prolactina. Al aumentar la dopamina se estimulan sus receptores y se inhibe la secreción de PRL. Los receptores de dopamina se pueden estimular con apomorfina. A dosis bajas se disminuye la transmisión dopaminérgica, mientras que con dosis altas se estimulan los receptores postsinápticos de dopamina y por lo tanto se aumenta la transmisión dopaminérgica.

De la respuesta bifásica observada, se puede deducir que hay dos tipos de receptores para dopamina. (40) Se sabe que las fibras dopaminérgicas estimulan la liberación de LHRH mientras que las serotoninérgicas la inhiben. Los Agonistas dopaminérgicos no altera grandemente la secreción de la TSH, ACTH y GH. Los efectos indeseables que pueden hacer que se suspenda la medicación son las náuseas y el vómito.

Se han ideado diversas formas de administrar la bromocriptina con el fin de minimizar las reacciones adversas. En 1984 Ylostalo comparó la administración de bromocriptina en forma cíclica o continua. Reportó que la administración cíclica tuvo mejor aceptación y evolución en cuanto a los síntomas mamarios. En los otros síntomas del STP no hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a las formas de administrar la bromocriptina. Reportó 56% de efectos colaterales. Recientemente Kletzky y Cols (30), demostraron que la administración de bromocriptina por la vía vaginal es una alternativa segura. La dosis fue de 2.5 mg diarios. Reportaron una menor incidencia de efectos colaterales y explican que estos se presentan por efecto del medicamento a nivel central.

En vista de los efectos colaterales se han buscado agonistas dopaminérgicos, con menos efectos indeseables. El lisuride es un 8 amino ergonovinico, que en las fases iniciales de tratamiento, tiene tantos efectos indeseables como la bromocriptina. Derivado de este ultimo aparecio el Terguride, que segun el estudio de Ciccarelli (8) es mejor tolerado que la bromocriptina, por un lado, y por el otro una dosis de 1mg produce los mismos efectos neuroendocrinos que 2.5 mg de bromocriptina.

Por la gran variabilidad de resultados encontrados en los diferentes estudios, esta claro que las pacientes que tienen STP y mastalgia, galactorrea o hiperprolactinemia como sintoma principal, seran las mejores candidatas para el tratamiento con bromocriptina (19,37,47).

Dentro del arsenal terapeutico se encuentra tambien el Danazol. Este es un derivado de la 17 etinilttestosterona y posee una accion antigonadotrofica, atrofiante del endometrio y con una leve accion androgenica. La dosis varia entre 200 y 800 mg diarios (42). Al administrar este farmaco, disminuyen los niveles estrogenicos por inhibicion hipofisiaria., pero las gonadotrofinas no se encuentran elevadas como sucede en la menopausia.. Con las dosis senaladas, los ciclos son monofasicos, y la amenorrea es frecuente. Se ha usado en entidades como la endometriosis, la mastopatia fibroquistica y la menorragia. Por la capacidad que tiene de reducir los niveles de estrógenos, y de producir amenorrea, se penso que podria ser util.

Smith (47) opina que el Danazol es un medicamento eficaz para tratar el STP. Massil (35) mencionó que en caso de que la paciente mejore con este tratamiento, sera en forma espectacular, y que al suspender el tratamiento, el STP no reincide.

Los diuréticos se han usado extensa y empiricamente para el tratamiento del STP, especificamente para eliminar los síntomas de retención de líquidos. Sin embargo, los diuréticos tienen una utilidad muy limitada y solo deben de emplearse en pacientes en las que se demuestre un incremento de peso por retención de agua de alrededor de 1.4 Kg. Al disminuir los síntomas por retención de líquidos, pueden mejorar de cierta manera los trastornos afectivos. (47) Ultimamente se usa la espirolactona ya que con éste fármaco no hay edema ciclico, debido a un hiperaldosteronismo secundario por la administración de diuréticos de asa (18).

El Ibuprofeno y el ácido mefenámico, conocidos antiinflamatorios no esteroideos, están indicados en presencia de dolor pélvico o articular premenstrual. (4,35) El ácido mefenámico administrado a grandes dosis a lo largo de la fase lutea mejora muchos de los síntomas asociados al STP. Desgraciadamente es un medicamento con un gran nivel de toxicidad renal, y se recomienda su administración por no más de 7 días consecutivos. (47)

Los sedantes y tranquilizantes pueden utilizarse en casos de gran ansiedad premenstrual. Recientemente un derivado de las benzodiazepinas, el Alprazolam, que tiene propiedades ansiolíticas, antidepresivas y relajantes de músculo liso, se ha utilizado en el tratamiento de este síndrome. Se administran 0.25 mg tres veces al día, a partir del día 26 del ciclo hasta la aparición de la menstruación. Esta benzodiazepina demostró reducir eficientemente, comparada con la administración del placebo, la tensión nerviosa, los cambios en el estado de ánimo, la irritabilidad, la ansiedad, la depresión, el llanto fácil, las cefaleas, los cólicos abdominales y la distensión abdominal. No mejoró la retención de líquidos, el aumento de peso, la mastalgia, la confusión y el insomnio, y el aumento del apetito. A pesar de esto, los sedantes en general, deben evitarse ya que provocan hábito. (35,47)

Los análogos de la LHRH se pueden administrar en dosis altas y continuas, con lo cual se inhibe la liberación de FSH, y se inhibe el desarrollo folicular con las siguientes consecuencias. (35) En realidad al administrar GnRH lo que se está provocando es una castración médica, y se está permitiendo que la mujer entre en un climaterio iatrogénico. Basado en esto, Muse y Cols. (32) realizaron un estudio en el cual se administró a 8 mujeres con STP GnRH durante 3 ciclos, y encontraron una mejoría espectacular comparado con el placebo.

Lo interesante, es que para que sea eficiente se debe de administrar a dosis suficientemente grande para romper la ciclicidad ovárica por un lado, y por el otro, se incrementan los riesgos que conlleva el climaterio en estas pacientes. Aunado a esto, la mayoría de las pacientes presentan atrofia genitourinaria y trastornos vasomotores propios del climaterio. Puede ser una alternativa de tratamiento a futuro, sobre todo cuando el STP sea refractario al tratamiento habitual. (35)

Algunos investigadores administraron litio a las pacientes con STP, sin embargo, en dos diferentes estudios, se demostró que este no era más efectivo que el placebo, por lo cual se discontinuó. (47)

La histerectomía, la ooforectomía y los tratamientos quirúrgicos, no tienen lugar en el tratamiento de este síndrome. , y si se han de practicar deberá de ser estrictamente bajo criterios ginecoobstétricos (35).

Con tantas formas de tratamiento, podrían seguirse varias rutas, sin embargo, la Dra. Lyon en 1984 sugirió que se siguiera la siguiente secuencia de tratamiento (34):

1. Combinar una dieta adecuada, ejercicio y multivitamínicos durante 3 meses.
2. En caso de que no hubiera mejoría, se debería de iniciar con progesterona en dosis crecientes.

Con la diversidad de síntomas existentes en este síndrome, y además basado en las diversas experiencias, el Dr. Smith (47) proponen que las mujeres deben de ser tratadas inicialmente con un mejoramiento en las medidas higienicodietéticas. Si a pesar de ello, las pacientes persisten con sintomatología, propone que las pacientes sean divididas según los síntomas principales que presenten :

1. En el primer grupo, si la molestia principal es la mastalgia, sugiere que sea tratada con aceite de hierba de San Pablo. Si a pesar de esto, la paciente no mejora, agregar Danazol, y menciona que si además se trata de una enferma con hiperprolactinemia o galactorrea, se debe administrar bromocriptina.
2. En el segundo grupo, si la molestia principal es la retención de agua, se debe de administrar un diurético del tipo de las tiazidas o de la espironolactona, Danazol o aceite de Hierba de San Pablo.
3. En el tercer grupo, la queja principal es la sensación de distensión sin que se evidencie la retención de líquidos. A estas pacientes se les puede tratar con aceite de hierba de San Pablo, Danazol o Agonistas Dopaminérgicos.
4. En el cuarto grupo, las pacientes presentan síntomas relacionados con la ansiedad y la depresión. A estas pacientes se les puede administrar aprezolam, GnRH o ácido mefenámico.
5. Si los síntomas son de tipo general, se les puede administrar Danazol o GnRH.

La duración del tratamiento es un punto bastante controvertido. En general, se recomienda revisar a la paciente a los 3 meses, y seguir los siguientes criterios: Si no hay mejoría cambiar el tratamiento; si hay cierto grado de mejoría, aumentar la dosis ó cambiar el tratamiento; si sólo mejoran ciertos síntomas, se puede agregar otro medicamento. Si hay mejoría completa se prosigue con el mismo tratamiento. Si se usa Danazol ó LHRH, éstas sólo han de prescribirse por periodos de 6 a 9 meses. En otros fármacos se valorará el efecto en cuanto se suspenda el tratamiento. La bromocriptina es lo suficientemente segura como para administrarse por periodos largos de tiempo, como quedó demostrado por A. Eshel quien siguió a 17 pacientes a las que les administró el fármaco hasta por un espacio de 36 meses, sin encontrar grandes efectos colaterales (17). En caso necesario se puede administrar de por vida (4,35).

Evidentemente se necesita investigar más a fondo la relación entre los neurotransmisores y el STP. Son necesarios más estudios controlados sobre los efectos benéficos de los precursores de los neurotransmisores y para acumular una mayor experiencia sobre los fármacos ahora usados.

II. AGONISTAS DOPAMINERGICOS

ASPECTOS GENERALES

Varios derivados del comezuelo de centeno exhiben actividad dopaminérgica en los modelos animales e imitan los efectos neuroendocrinológicos de la dopamina sobre la secreción de la prolactina y de la somatotrofina. Estos derivados son bromocriptina, lisuride, pergolina y mesulergina. Los ensayos clínicos de otro derivado, el lergotril fueron abandonados porque era hepatotóxico. La bromocriptina ha sido estudiada más a fondo y por ende es el prototipo de las ergolinas, que es un derivado del ácido lisérgico. (43)

Estos fármacos ocupan los receptores de dopamina por lo cual inhiben la secreción de prolactina. Se sabe que el control de la secreción de PRL por el hipotálamo tiene carácter esencialmente inhibitorio. Al aumentar la dopamina se estimulan sus receptores y se inhibe la secreción de PRL. Estos parecen actuar como agonistas de dopamina a través de mecanismos localizados a nivel de pituitaria (43).

La dopamina por sí misma inhibe la secreción de prolactina, por una acción directa sobre la glándula pituitaria, también inhibe la secreción de prolactina al menos en parte, al activar los mecanismos dopaminérgicos. Todos estos derivados tienen una acción que persiste aún después de quitar la droga. La bromocriptina tiene la mayor acción de todos, al igual que la bromocriptina y la lisuride tienen acción más lenta que la pergolina y mesulergina (11).

Se ha descrito que la lisuride, antagoniza la inmovilidad motora causada por la reserpina. La depresión motora inducida por la reserpina parece deberse a una deficiencia central de dopamina, así esa inmovilidad puede ser antagonizada por agonistas dopaminérgicos.

La adición del átomo de bromo hace que esta alcaloide sea potente agonista dopaminérgico con preferencia por los receptores D2. Practicamente, todas las acciones farmacológicas de la bromocriptina obedecen a la estimulación de los receptores de dopamina en el SNC, sistema cardiovascular, eje hipotálamo-hipofisis, y tracto gastrointestinal. (20)

La bromocriptina se absorbe con rapidez del tracto gastrointestinal, pero sólo en parte (30%). El metabolismo de la primera pasada es tan extensa que la biodisponibilidad sistémica sólo es una fracción de la dosis administrada. Las concentraciones máximas en el plasma ocurren entre una hora y media a tres horas de la administración oral, y la vida media plasmática es de unas tres horas. Los efectos adversos de la bromocriptina suelen relacionarse con su actividad como agonistas dopaminérgicos. Estos efectos pueden separarse en dos grupos principales: Los observados al iniciar el tratamiento y los vinculados con el tratamiento prolongado. Los efectos colaterales iniciales comprenden náuseas, vómitos e hipotensión postural.

La inclusión de las drogas dopaminérgicas en la terapéutica de una variada gama de padecimientos del sistema endócrino, se concidera como uno de los más importantes avances en la farmacología, ya que no sólo vino a resolver el problema de las hiperprolactinemias, sino que también ha contribuido a definir con una mayor precisión el mecanismo de secreción de la prolactina, (54), la interrelación de ésta con otras hormonas y ha pavimentado el camino para el desarrollo de nuevas drogas capaces de simular o antagonizar la acción de los neurotransmisores, el uso de la bromocriptina -primer dopaminérgico- es ya un dominio popular, lo que ha permitido acumular una amplia experiencia para establecer su bondad y notable efecto terapéutico en todos los estados clínicos de hiperprolactinemia.

MALEATO DE LISURIDE

Con base a todo lo anterior, se ha despertado un entusiasmo farmacéutico para encontrar sustancias con mayor potencia dopaminérgica, de acción prolongada y desprovistas de los efectos indeseables típicos de la bromocriptina. Dentro de la familia se encuentra el maleato de lisuride (3-(10,10-didehidro 7 metil 9 ergolinil)-1, 1 dietil urea, maleato hidrogenado), un alcaloide semisintético del cornezuelo de centeno, de acción dopaminérgica y antiserotonérgica demostrada en múltiples estudios clínicos.

Su sustancia activa, el hidrogen-maleato de lisuride, posee afinidad pronunciada con receptores específicos de dopamina en el cuerpo estriado y en la glándula pituitaria. Por ende, independientemente de la causa, reduce los niveles sanguíneos de prolactina que se encuentran incrementados tanto fisiológica como patológicamente (54).

La lisuride suprime la lactación regulada por prolactina, tanto después de un parto como de un aborto, (ablactación primaria) como durante el periodo de lactación (ablactación secundaria). Igualmente se emplea para tratar con éxito la galactostasis postparto, así como mastitis. La mastodinia y otras molestias premenstruales responden también al tratamiento con lisuride (24).

Estructura Química

El maleato de lisuride (3-(10,10-didehidro 7 metil 9 ergolinil)1,1 dietil urea, maleato hidrogenado), es un alcaloide semisintético del cornezuelo de centeno, de acción dopaminérgica con un peso molecular de 338,46 daltons.

Su estructura química es la siguiente:

Farmacología y Farmacodinamia.

La lisuride es uno de los más eficaces agonistas de la dopamina, la sustancia tiene una muy elevada afinidad por todos los receptores de la dopamina, pero, sin embargo, su efecto depende del estado de las neuronas dopaminérgicas. La lisuride es particularmente eficaz en los estados con deficiencia de dopamina, en los que, contrario a lo que sucede con la bromocriptina, la lisuride continúa siendo todavía eficaz cuando ya no está disponible ninguna dopamina endógena. Esta diferencia puede explicarse por el hecho de que la lisuride, en los estados con deficiencia de dopamina, activa no sólo a los receptores D2 sino también a los receptores D1. (13,46)

La lisuride actúa además sobre los autorreceptores de dopamina, que posiblemente, son también estabilizados por esta sustancia.

Junto a su importancia para una motricidad normal, la dopamina inhibe también la liberación de prolactina por la hipófisis, actuando como factor fisiológico inhibitor de prolactina sobre receptores específicos de dopamina en las células de prolactina. También en este caso la lisuride, como agonista de la dopamina, que se acumula en la hipófisis, es muy eficaz y reduce los niveles de prolactina, tanto los normales como los patológicamente elevados.

La lisuride actúa también sobre todo el sistema dopaminérgico y tiene además una elevada afinidad por los receptores de la serotonina, lo que posiblemente es la base para la acción profiláctica de lisuride en dosis bajas sobre la migraña. (13)

La lisuride es absorbida en forma rápida y completa. Sólo a media ó una hora después de la ingestión de una tableta de 0.2mg de hidrogen maleato de lisuride se alcanzaron niveles plasmáticos máximos de 590 a 740 pmol-L. Subsecuentemente la concentración en plasma, disminuye con una vida media de aproximadamente dos horas. Sólo del 10 al 20% de la dosis permanece biodisponible en forma inalterada, ya que la metabolización empieza inmediatamente después de la absorción ó durante el primer paso por el hígado. Aproximadamente el 70% de la dosis de lisuride se fija en las proteínas plasmáticas. El desplazamiento de otras drogas de su fijación a proteínas es poco probable. Mientras que el intervalo entre cada dosis individual sea mayor de tres horas, no hay acumulación de la sustancia debido a su corta vida media.

Los efectos clínicos de la lisuride se mantienen por más tiempo del que se permite esperar de la curva de nivel plasmático. Esto se pone particularmente de manifiesto en el caso del efecto de reducción de la prolactina, que es demostrable durante ocho horas o más, a pesar de que el tiempo de vida media de la lisuride en plasma asciende a sólo dos horas.

La lisuride se convierte en una serie de metabolitos. La elucidación estructural de algunos metabolitos demuestra que las conversiones enzimáticas se realizan probablemente en forma independiente una de la otra. La lisuride es eliminada en aproximadamente la misma porción con la orina y las heces y casi completamente en forma de metabolitos. La eliminación renal de los metabolitos ocurre bifásicamente con vidas medias de 10 a 24 horas. No se han encontrado indicios de metabolitos farmacológicamente activos.

Efectos Colaterales y Contraindicaciones

Sobre todo al iniciar el tratamiento, si las dosis parciales se aumentan con rapidez, o si la cantidad total diaria es muy elevada pueden presentarse náuseas, cefalea, cansancio, mareos, obnubilación, sudor y raramente también vómitos. (13,49).

En casos aislados de especial sensibilidad individual se observaron un descenso brusco de la presión sanguínea (que a veces llegó hasta colapso ortostático) y vómitos violentos. Cuando aparecen reacciones de intolerancia tan desproporcionadamente intensas, puede administrarse sulpirida hasta 100mg IM. Estas manifestaciones al parecer obligan por lo general a suspender el empleo del tratamiento y puede controlarse mediante reducción de dosis.

Muy raramente pueden presentarse pesadillas, alucinaciones, reacciones paranoides y estados de confusión. Contribuyen a su aparición: edad avanzada, demencia concomitante (Síndrome psíquico cerebro-orgánico), infecciones agudas, deshidratación y dosificación elevada de lisuride. Siendo estos síntomas, también en su mayoría bien controlados con disminución de la dosis. Se ha informado ocasionalmente sobre trastornos del sueño, y muy raramente, de reacciones cutáneas y edema.

Las contraindicaciones para el uso del maleato de lisuride son pacientes con trastornos de la irrigación arterial periférica y del corazón, (insuficiencia coronaria), el medicamento ha de emplearse exclusivamente bajo estricta indicación. En pacientes con psicosis (también en anamnesis) la lisuride sólo puede emplearse en las indicaciones absolutamente precisas después de sopesar cuidadosamente la relación beneficio-riesgo, ya que podría producirse un empeoramiento del cuadro patológico o una aparición de los síntomas. (13)

Vías de administración y Preparados

La lisuride se presenta en forma de tabletas de 0.2mg de maleato de lisuride con los conservadores y vehículos apropiados, para un peso total de 80mg, destinadas a la administración oral. Las tabletas siempre deben tomarse junto con las comidas. En general, el tratamiento es mejor si se inicia en forma paulatina y por la noche. La dosis es de una tableta dos o tres veces al día durante 14 días, iniciando el tratamiento con media o una tableta por la noche y aumentar en forma paulatina ajustando dosis según la tolerancia de la paciente para el tratamiento de la galactorrea y una tableta tres veces al día por tres meses para quitar la sintomatología del STP (13).

Transcurridos de tres a seis meses de tratamiento es indispensable suspenderlo para comprobar si es necesaria la continuación del mismo.

III. ESTUDIO PROSPECTIVO DE 35 PACIENTES CON STP MANEJADAS CON MALEATO DE LISURIDE

En 1985 Reid(1) definió el Síndrome de Tensión Premenstrual (STP) como una serie de cambios físicos y psicológicos con o sin alteraciones en el comportamiento habitual, lo suficientemente severos como para causar un deterioro tanto en las actividades normales como en las relaciones interpersonales, que se presenta de manera periódica y siempre durante la fase lútea del ciclo menstrual. Los síntomas que se han considerado para integrar este síndrome son muy numerosos y se han clasificado en tres grandes grupos.(2,3,4)

1. Síntomas físicos, entre los que predominan fatiga (98%), cefalea (91%), distensión abdominal (90%), hipersensibilidad y turgencia mamaria (81%), acné (79%), artralgias (73%), oliguria (70%), estreñimiento (64%), y otros menos frecuentes como incoordinación o torpeza en la realización de los movimientos, recurrencia herpética o micosis, etc.

2. Síntomas emocionales, de los cuales la triada sintomática constituida por ansiedad, cólera y hostilidad ocupa el 98%, y la depresión el 70% de los casos.

3. Cambios conductuales, que incluyen: hiporexia con frecuencia selectiva para algunos alimentos, incremento en el consumo de bebidas alcohólicas o drogas, aislamiento social o agresividad intrafamiliar, causados respectivamente estos últimos por la depresión o por la cólera y la hostilidad antes mencionadas.

La etiología del STP aun no ha sido completamente determinada.(5) Se han expuesto diversas teorías para explicarlo sin embargo ninguna de ellas ha sido plenamente comprobada. Inicialmente se pensó en un exceso de estrógenos circulantes, posteriormente en la deficiencia de progesterona en la segunda mitad del ciclo menstrual o en un desequilibrio entre ambas hormonas.(6,7) En la explicación de su fisiopatología, se han invocado entre otros, los aspectos siguientes: La influencia de los esteroides sexuales como estímulo para la secreción de hormona antidiurética y la alteración del sistema renina angiotensina aldosterona en la fase lútea del ciclo ovarico para explicar la retención de los líquidos. (1)

Esta última juega un papel importante en la sintomatología y para explicarla también se ha investigado la participación de prostaglandinas y de la prolactina (PRL), que al parecer inhibe la secreción de sodio y potasio y de la cual se han encontrado niveles discretamente elevados en pacientes con éste síndrome.(8,9,10,11)

Se han intentado diferentes tratamientos del STP, la mayoría de tipo sintomático,(11,12) otros a base de la administración de hormonas esteroides y otros más que tienen por objeto interferir en la supuesta participación de la prolactina, que incluye el uso de sustancias inhibitoras de esta hormona, como la piridoxina que actúa estimulando la síntesis de neurotransmisores, y también el uso de agonistas dopaminérgicos derivados de los alcaloides del cornezuelo de centeno, que al ocupar los receptores de dopamina, inhiben la secreción de prolactina.(13)

El objetivo del presente trabajo es valorar la efectividad de un agonista dopaminérgico, el maleato de lisuride, en el tratamiento del STP.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 35 pacientes privadas con síndrome de tensión premenstrual a las cuales se les trató durante 3 meses con maleato de lisuride. La selección de las pacientes se hizo en base a su historia clínica con especial atención a los factores predisponentes, así como a la sintomatología de esta entidad patológica y guiados por los criterios siguientes:

CRITERIOS DE INCLUSION.: Pacientes a las cuales se les diagnosticó síndrome de tensión premenstrual sin patología agregada.

CRITERIOS DE NO INCLUSION : Pacientes con diagnóstico de síndrome de tensión premenstrual con diagnóstico de enfermedad psiquiátrica o endocrinológica y bajo tratamiento hormonal.

CRITERIOS DE EXCLUSION O ELIMINACION : Pacientes que durante el transcurso del estudio presentaran intolerancia al medicamento, embarazo u otra patología que pudiera interferir con el manejo de las mismas.

A las 35 pacientes seleccionadas, se les realizó Historia Clínica completa mediante una hoja de recolección de datos, haciendo énfasis en los antecedentes gineco obstétricos y sintomatología propia del STP. Una vez establecido el diagnóstico de STP y sin más patología agregada se les realizaron determinaciones hormonales (estrógenos totales, progesterona, prolactina, LH, FSH y testosterona) en la segunda fase del ciclo (día 21), y ultrasonograma pélvico postmenstrual.

Se le proporcionó a las pacientes una hoja de control especial para facilitar la obtención de datos referentes a la evolución del padecimiento y tolerancia al medicamento y se inició tratamiento con tabletas de LISURIDE de 0.2mg a la dosis de 0.3mg diarios distribuidos en tres tomas de 0.1mg cada una, durante tres meses.

Las pacientes fueron atendidas en consulta mensualmente para garantizar la continuidad en el tratamiento y un control adecuado de la respuesta al mismo.

En el día vigésimo primero del ciclo siguiente a la terminación del tratamiento, se realizaron nuevamente las determinaciones hormonales antes mencionadas con objeto de compararlas con las obtenidas inicialmente.

Se tabularon los datos referentes a : edad, ocupación, antecedentes gineco obstetricos, uso de métodos anticonceptivos, sintomatología específica del STP, su evolución con el tratamiento y tolerancia al mismo.

La respuesta al tratamiento con base a la sintomatología se considerò como buena si hubo mejoría del 90% de los síntomas, regular si ocurrió en el 50% al 80%, y mala si se presentó en menos del 50%.

RESULTADOS:

La edad de las pacientes estudiadas oscilo entre los 19 y 35 años con promedio de 28.6 años. En la Figura 1 se muestra la distribución por quinquenios observandose que 19 (54.28%) se encontraban entre 26 y 30 años constituyendose en el grupo más numeroso.

La ocupacion se muestra en la Figura 2 en la que se observa que 27 pacientes (77.14%) tenían un trabajo específico relacionado con trato con otras personas y 8 (22.86%) se dedicaban únicamente a labores propias del hogar.

En los antecedentes gineco obstetricos se encontró lo siguientes:

La edad de la menarquia ocurrió tempranamente, entre los 10 y 12 años de edad, en 24 pacientes (68.57%) y después de los 16 años solamente en 2 (5.71%), según se indica en la Figura 3.

Todas las pacientes tenían un patron menstrual normal en cuanto a frecuencia, duración y cantidad del flujo catamenial y 23 (65.71%) referían dismenorrea. (Figura 4)

La totalidad de las pacientes tenían vida sexual activa y esta se había iniciado siempre antes de los 30 años, con un predominio importante antes de los 25 años. (Figura 5)

Los antecedentes obstétricos se muestran en la Figura 6 en la que se observa que 25 pacientes (71.42%) habían tenido 3 o más embarazos y solamente 3 (8.57%) habían tenido uno.

En la Figura 7 se indican los métodos de planificación familiar utilizados, destacando que solo 14 tomaban anticonceptivos hormonales combinados y debe hacerse notar que durante el estudio estos se suspendieron recomendándose solamente los métodos locales o de barrera.

En forma comparativa se expone la sintomatología de las pacientes antes del tratamiento y después del tratamiento de 3 meses, demostrando con el manejo con maleato de lisuride tuvo buena respuesta. En el grupo estudiado los síntomas predominantes de STP fueron cefalea y mastalgia, le siguieron distensión abdominal y edema y los menos frecuentes fueron mal carácter y dolor en muslos según se aprecia en la Figura 8 en la que también se muestran en porcentajes y de manera comparativa los mismos parámetros estudiados después del tratamiento.

La cefalea disminuyó de 85.7% a 20%, la mastalgia de 91.4% a 25%, la distensión abdominal mejoró de 74.2% a 40%, el edema de 85.7% a 30%, el mal carácter se mantuvo prácticamente sin mejoría y finalmente el dolor de muslos mejoró de 61% a 34%

En la Figura 9 se indica la evaluación de mejoría de los síntomas referida por las pacientes, la cuál fue calificada como buena en 25 casos (71.42%) regular en 4 (11.4%) y como mala tan sólo en 6 (17.14%)

Los efectos colaterales indeseables como cefalea, astenia, mareos, obnubilación, diaforesis, náusea y vómitos atribuibles al maleato de lisuride, se presentaron solamente en 8 pacientes (22.85%) siendo en 2 casos severos y en seis leves, pero en ninguno fue necesario interrumpir el tratamiento (Figura 10)

En el Cuadro 1 se muestran los resultados de las determinaciones hormonales realizadas antes y después del tratamiento, así como los valores normales de referencia que se utilizaron. Antes del tratamiento los valores de LH, estrógenos totales, Progesterona, Prolactina y Testosterona se encontraron dentro de límites normales y solamente FSH estaba discretamente aumentada. Después del tratamiento se observó descenso de todos los parámetros estudiados, excepto en la progesterona que aumentó en una proporción de 70.37% aunque lo mismo que todas las demás permanecieron en el rango de lo normal.

El ultrasonograma pélvico fue informado como normal en todos los casos.

DISCUSION.

Los resultados de éste estudio no difieren sustancialmente con lo previamente conocido e informado por otros autores. Especialmente en algunos aspectos clínicos, así por ejemplo en el grupo estudiado predominan pacientes con edades entre 26 y 35 años de edad (82.85%), con antecedentes de multiparidad (71.42%) que incluyen 3 ó más embarazos previos y con la posible presencia de stress con relación al tipo de ocupación. (71.14% de actividades laborales que requieren de relaciones interpersonales importantes). Todos estos factores que han sido considerados como predisponentes del STP estuvieron presentes en proporciones considerables.(7,45,52)

Las edades de la menarquia e inicio de vida sexual activa se encontraron dentro de los límites habituales, lo mismo que el patrón menstrual, al cual hasta ahora, no parece haberseles atribuido una relación significativa con el STP, excepto con la opsomenorrea, que por cierto no se encontró en la población estudiada.(7)

Un hallazgo importante en éste estudio es la frecuencia elevada de dismenorrea (65.71%) que habitualmente no se asocia con el STP, ya que por el contrario, al iniciarse la menstruación seden las molestias del síndrome y las pacientes experimentan gran alivio.(26)

El uso de anticonceptivos hormonales considerado también como un factor predisponente fué positivo en el 40% de los casos, pero en todos eran del tipo combinado que aparentemente son menos trascendentes que los de tipo secuencial.(22)

Entre los numerosos intentos que se han realizado para mejorar los síntomas del STP, destacan como tratamiento de fondo el uso de progesterona y el de agonistas dopaminérgicos, ambos con base en las hipótesis etiológicas del desequilibrio hormonal y de la participación de la prolactina respectivamente.

Los resultados obtenidos con la administración de la progesterona son más contradictorios que los informados con el uso de agonistas dopaminérgicos con los que se logran resultados más consistentes sobre todo con relación a la mastodinia y distensión abdominal, que son en parte atribuibles a la retención de líquidos. (15,31)

La mejoría de los síntomas en el 71.42% de los casos es digna de consideración, destacando que ocurrió prácticamente en todos los síntomas y que fué mínima solamente en el catálogo "mal carácter".

La baja en los niveles de prolactina eran de esperarse con el tratamiento y aunque los valores iniciales se encontraban en límites normales, no se excluye la posible participación de esta hormona en la disfunción del cuerpo luteo. Este hecho se ha demostrado en pacientes con esterilidad en las que a pesar de tener cifras de prolactina dentro de los límites normales, al recibir tratamiento con agonistas dopaminérgicos y bajar los niveles de prolactina se observa una regularización en el funcionamiento del cuerpo luteo.(25)

Este fenómeno también lo podemos considerar en nuestras pacientes en las que no solamente hubo un aumento de progesterona sino también una disminución de los estrógenos, lo cual seguramente influyó en la mejoría de los síntomas.(22)

Sin embargo uno de los inconvenientes de estos compuestos son sus efectos secundarios indeseables. En nuestro estudio el compuesto utilizado tuvo buena tolerancia y en ningún caso fue necesario suspender el tratamiento.

CONCLUSIONES.

De la revisión de la literatura y de los resultados de éste trabajo podemos concluir lo siguiente:

En el tratamiento de fondo del STP el uso de agonistas dopaminérgicos a demostrado su bondad en cuanto a su intervención en la fisiopatología del síndrome y en la mejoría de los síntomas, lo cual encaja en las 2 hipótesis etiológicas más importantes propuestas hasta ahora. (2)

Sin embargo, éste tratamiento no debe considerarse como único y es recomendable el utilizar algunas otras acciones terapéuticas de apoyo si se considera necesario, como medidas higiénico dietéticas, ejercicio, uso de diuréticos y ansiolíticos.(26,31)

El compuesto utilizado en este estudio (Maleato de Lisuride) mostró gran eficacia en el alivio de la sintomatología y buena tolerancia con presencia mínima de efectos secundarios indeseables.(40,49,54)

Dada la repercusión psicosocial que conlleva el STP, los intentos para su control obligan al clínico a considerar siempre la mejor opción de tratamiento.

RESUMEN

Se estudiaron 35 pacientes privadas con STP tratadas durante 3 meses con maleato de lisuride a la dosis de 0.3mg diarios distribuidos en 3 tomas.

Se analizaron antecedentes de edad, ocupación, antecedentes gineco-obstétricos, uso de métodos anticonceptivos, sintomatología, resultados del tratamiento y tolerancia al mismo.

A todas las pacientes se les realizaron determinaciones hormonales (Estrógenos totales, progesterona, prolactina, FSH, LH y testosterona) en la segunda mitad del ciclo antes de iniciar el tratamiento y en el ciclo siguiente de su terminación.

Los resultados referentes a la edad, antecedentes gineco-obstétricos y uso de anticonceptivos hormonales no difieren con lo informado en la literatura y sólo la frecuencia de dismenorrea se encontró elevada (65.71%)

La mejoría de los síntomas se logró en 71.42% y en cuanto a las determinaciones hormonales en las realizadas después del tratamiento se encontró aumento de los niveles de progesterona con disminución de los estrógenos, lo que traduce el logro de un equilibrio hormonal adecuado.

Se concluye que el uso del maleato de lisuride es una buena opción en el tratamiento del STP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Azuma, H. Oshino, N. Stimulatory action of lisuride on dopamine-sensitive adenylate cyclase in the rat striatal homogenate. *Jpn J. Pharmacol*, 30:629; 1980.
2. Backstrom T. Neuroendocrinología del Síndrome Premestruar. *Clinicas de Obstetricia y Ginecología*. 1992;3:92.
3. Bohnet, J.P, Hanker J. Suppression of prolactin secretion by lisuride throughout the menstrual cycle and in hiperprolactinaemic menstrual disorders. *Obstet Ginecol of Germany*. 92: 8-19; 1979
4. Budoff P. Uso de inhibidores de prostaglandinas en el STP. *Clinicas Obst y Ginecol*. Edit. Interamericana, Num 2, 1987
5. Carruba, M Q. Anorectic effect of lisuride and other ergot derivatives in the rat. *Eur. J. Pharmacol* 64:133;1980.
6. Casper R, G Graves, Reid: Objective Mesurment of Hot Flushes Associated with the Premenstrual Syndrome. *Fertil Steril* 47:341;1987
7. Chihal, H.J. Síndrome Premestruar Actualización para el clínico. *Clin. Ginecol. y Obst. Temas Actuales*. 1990;2:429.
8. Ciccarelli E, Touzel R, Besser M: Terguride a new dopamine agonist drug: A comparison of its neuroendocrine and side effect profile with bromocriptine. *Fertil Steril* 49:589;1988
9. Daniel R; Mishell, Jr. Year Book of Obstetrics and Gynecology. Ed. Mosby Year Book. 1992. p.p 449-456.
10. Davidson B J, C D Rea, Valenzuela G: Atrial Natriuretic peptide, Plasma Renin Activity and Aldosterone in women on estrogen therapy and premenstrual syndrome. *Fertil Steril* 50: 743;1988

11. Department of Endocrinology and Department of Medical Statistics, St Bartholomews Hospital. A Comparison of the effects of four ergot derivatives on prolactin secretion by dispersed rat pituitary cells. *Jornal of endocrinology* 1980,87, 95-103.
12. Digre K, H Damasio: Migrana menstrual: Diagnostico diferencial, valoracion y tratamiento. *Clinicas Obst y Ginecol*. Edit. Interamericana Num 2, 1987
13. Dopergin. The new prolactin inhibitor. Schering, selected publications 1993
14. Dorow R, Bietkofm Desaga V. Pharmacokinetics and clinical effects of lisuride. *Acta endocrin* 243:413; 1989.
15. Elsner CW, Buster JE, Schindler RA. Bromocriptine in the Treatment of Premenstrual Tension Syndrome. *Obstet. Gynecol.* 56:723,1980.
16. Emanuel A.; Friedman, M.D. *Gynecological Decision Making*. Ed. The C.V. Mosby Company. 1983 p.p. 34-36
17. Eshel A, D Ayalon: Tratamiento cronico con bromocriptina en mujeres con sindroome hiperprolactinemico. *Int J Fertil* 29: 247-253; 1984
- 18. Friedlander M. Retencion de liquidos. Valoracion y uso de diureticos. *Clinicas Obstetricas y Ginecologicas*. Edit. Interamericana, Num 2, 1987.
19. Garcí Roig F, C. Pena: Imagenes ultrasonograficas de la mastopatia fibroquistica tratada con bromocriptina. *Ginecol Obstet Mex.* 54:274;1986
20. Goodman Gilman A, L Goodman, A Guilman: *Las bases farmacologicas de la terapeutica* 6ta. edicion Edit. Panamericana 463 : Mexico; 1982
21. Gordon M, Stirrat: *Manuel Clinico de Ginecologia y Obstetricia*. Ed. McGraw Hill, pag 146, Mexico;1986

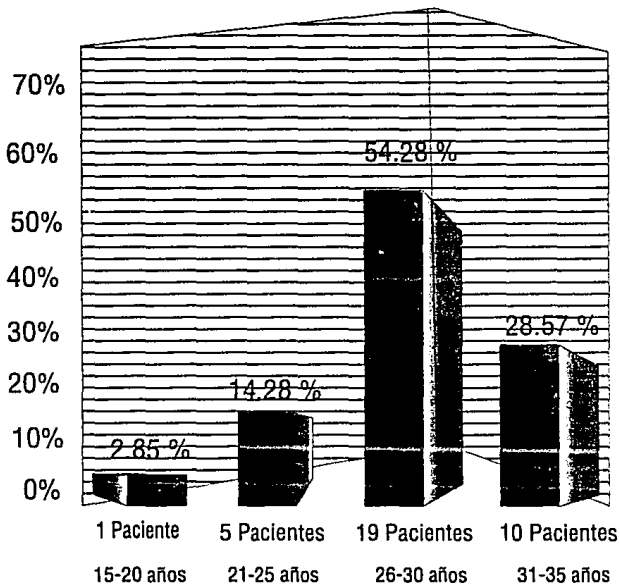
22. Hammarback S., Dameber J.E., Backstrom T. Relationship between symptom severity and hormone changes in patients with Premenstrual Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989;68:125.
23. Hess W, J Anderson: Bromocriptine Unit Dose Package stability. *Hosp Pharm* 21(1)81;1986
24. Horowski R. Lisuride, a new drug for treatment of hyperprolactinaemic disorders. Special Symposium held at the XIth world congress on Fertility and Sterility, Dublin, June 1983.
25. Jacobs, HS, Ed: Controversies in Reproductive medicine. The Proceeding of a symposium held at the XIIth. world congress of Gynecology and Obstetrics. Rio de Janeiro Brazil, October 1988. The Parthenon Publishing group. New Jersey . N.J. U.S.A. 1989-13.
26. Jakubowicz D L, E Godard: Treatment of Premenstrual Tension with Mefenamic Acid. Analisis of prostaglandin concentrations. *Br J Obstet Gynecol* 91:78;1984
27. Johnson S. Epidemiologia e impacto social de los sintomas premenstruales. *Clinicas obstetricas y ginecologicas* Edit. Interamericana .Num 2;1987
28. Kathol R: Valoracion de sintomas psiquiatricos en pacientes que se presentan con sintomas del sindrome de tension premenstrual. *Clinicas Obst y Ginecol.* Edit Interamericana. Num 2, 1987.
29. Keyer W. Valoracion General de los Sintomas Premenstruales. *Clinicas Obstet y Ginecol* Edit. Interamericana. Num 2, 1987.
30. Kletzky O A, M Vermesh. Effectivness og vaginal bromocriptine in treatment women with hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 51: 269;1989
31. Kullander S, Svanberg L. Bromocriptine treatment of the Premenstrual Syndrome. *Acta Obstet. Gunecol. Scand.* 58:375,1979.

32. Leon Speroff. Endocrinología ginecológica e infertilidad. Ed. Toray. Tercera edición. 1986. pp 90,91,92
33. Lopez R C, Juarez V. Tratamiento de la mastopatía fibroquistica con lisuride. Ginecología y Obstetricia de Mexico, 59: 358-361; 1991
34. Lyon K, M Lyon: The Premenstrual Syndrome. *J. Reprod. Med.* 29:705; 1984
35. Massil H, S O'Brien: Tratamiento del Síndrome Premenstrual. *Clinicas Obstetricas y Ginecologicas*. Edit. Interamericana. Num 2, 1987.
36. Maxson W. Uso de progesterona en el STP. *Clinicas Obstet y Ginecol*. Edit. Interamericana. Num 2, 1987.
37. Milewicz J A, J Topikowska: Therapeutic effect of bromocriptine in patients with benign mamary pathology. *Gynecol Endocrin 2* (83):120; 1988.
38. Muse K N, Cetel N: The Premenstrual Syndrome: Effects of Medical Ovariectomy. *N Engl J Med* 311(1):345; 1984
39. Perez Pena Efraim : Infertilidad, Esterilidad y Endocrinología de la Reproducción; un enfoque integral . 1a. Edición Salvat Mexicana de ediciones. 240 Mexico 1982.
40. Protais P, I Dubuc: Pharmacological Characteristics of Dopamine receptors involved in the Dual effect of dopamine agonists on yawning behaviour in rats. *Europ J Pharmacol* 94: 271-280; 1983
41. Rapkin A, T Bukman, Sutphin M: Platelet monoamine oxidase B Activity in women with premenstrual syndrome. *Am J Obstet Ginecol* 159: 1536; 1988.
42. Reid R L , S Yen: Premenstrual Syndrome. *Am J Obstet Ginecol* 139:85; 1981
43. Reinhard Horowski, Helmut Wachtel. Direct dopaminergic action of lisuride maleate, an ergot derivative, in mice. *European Jour*

nal of Pharmacology. 36 , 1976.

44. Romney, Seymour. Gynecology and Obstetrics. The health care of women. McGraw-Hill 1981. p.p. 885-908
45. Roy-Byrne P. Relacion entre transtornos del animo que acompanen a la menstruacion y transtornos psiquiatricos.. Clinicas Obstet y Ginecol. Edit. Interamericana, Num 2, 1987
46. Schneider W. Lisuride and Female fertility. Gynecol Obstet of Viena. 1983: 331-334
47. Smith S, I Schiffro: The Premenstrual syndrome - Diagnosis and Management. Fertil Steryl 52(4) : 527;1989.
48. Strickler R. Hipotesis de la Etiologia Endocrina del Sindrome Premenstrual. Clinical Obstet y Ginecol. Edit. Interamericana Num 2, 1987.
49. Vazquez M E, Vazquez B E. Tratamiento de los estados hiperprolactinemicos con lisuride en un estudio simple abierto. Ginecol y Obstet de Mexico, 59:202-205;1991
50. Wenner, Liestal. Desordenes prolactino dependientes del ciclo menstrual. Sandoz S:A Basilea 1993
51. Wennwer R, P Braun: Mastopatia fibroquistica, Sindrome de Tension Premenstrual, Mastalgia. Edicion Sandoz; 1983
52. Wilder J, R Castano: Nuevo enfoque terapeutico del Sindrome de tension premenstrual. Obstet Ginecol Lat Amer 41: 463;1983
53. Ylostalo L. Cyclical or continuos Treatment of the premenstrual syndrome with Bromocritine. Europ J Obstet Gyneec Reprod Biol. 17:337;1984
54. Zarate A, Moran C. Tratamiento medico de los estados hiperprolactinemicos con lisuride, un dopaminergico de accion prolongada. Gaceta medica de Mexico, 124:34;1988

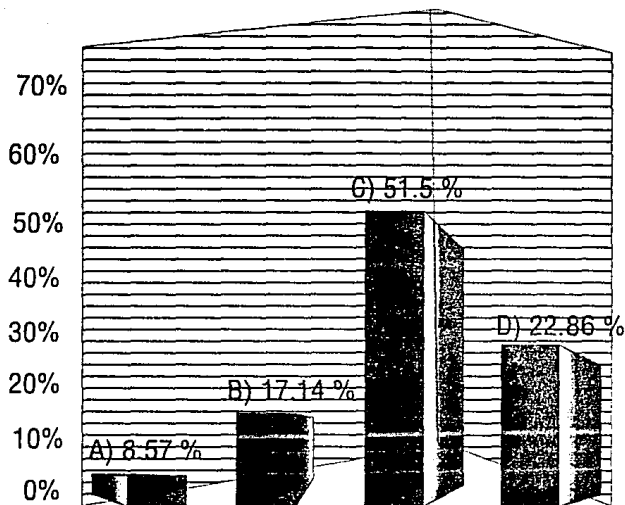
EDAD DE LAS PACIENTES ESTUDIADAS



GRUPO DE EDADES

FIGURA 1

OCUPACION DE LAS PACIENTES ESTUDIADAS CON STP



A) EMPLEADAS	3
B) SECRETARIAS	6
C) MAESTRAS	18
D) LAB. DOMESTICAS	8
TOTAL:	35

TRABAJADORAS 77.14 %
LAB. DOMESTICAS 22.86 %

FIGURA 2

EDAD DE INICIO DE LA MENSTRUACION

ESTAS TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

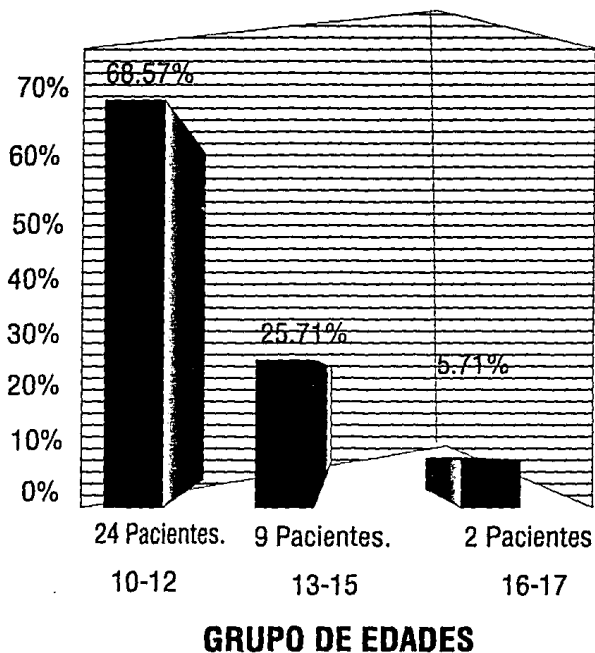


FIGURA 3

RELACION DE DISMENORREA/EUMENORREA EN PACIENTES CON STP

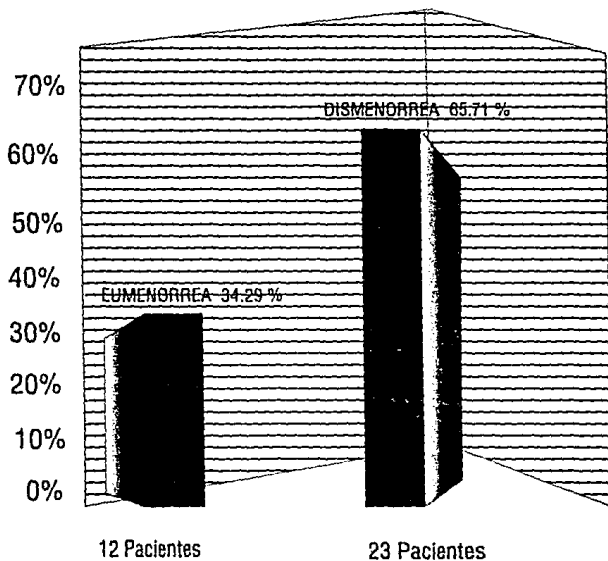
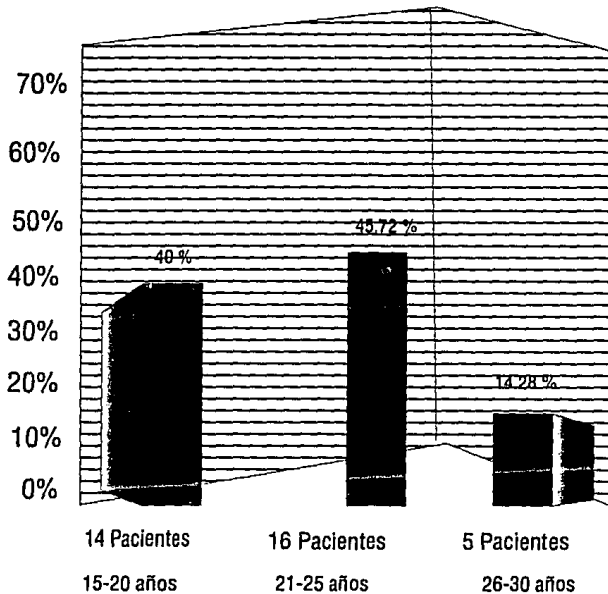


FIGURA 4

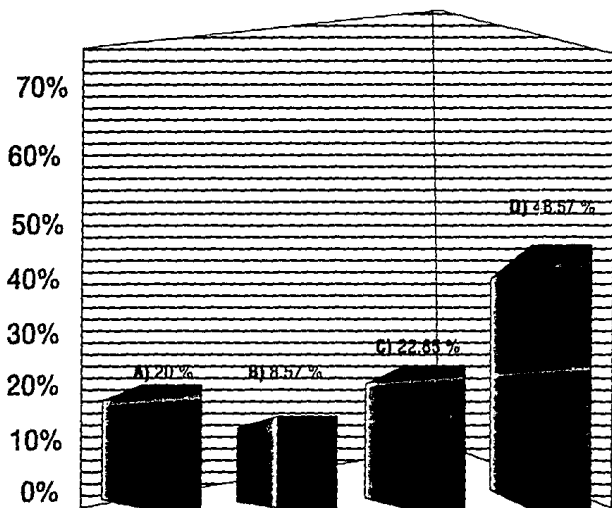
INICIO DE VIDA SEXUAL EN PACIENTES ESTUDIADAS



GRUPO DE EDADES

FIGURA 5

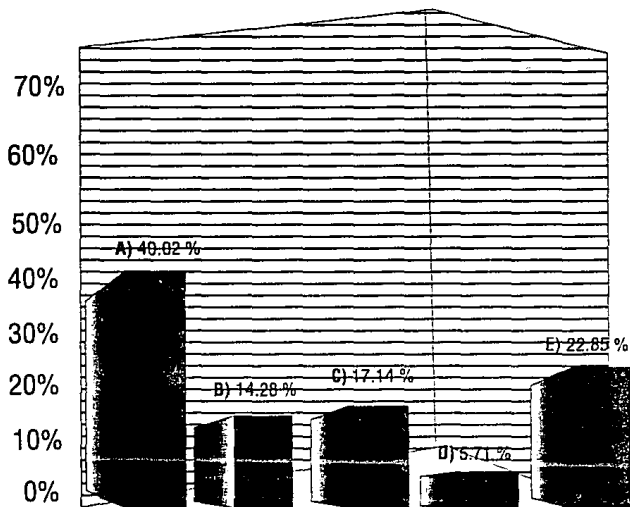
RELACION DEL NUMERO DE EMBARAZO Y EL STP.



A) SECUNDIGESTAS	7
B) PRIMIGESTAS	3
C) MULTIGESTAS	8
D) TERCIGESTAS	17
TOTAL:	35

FIGURA 6

METODO DE PLANIFICACION FAMILIAR USADO POR PACIENTES ESTUDIADAS CON STP.

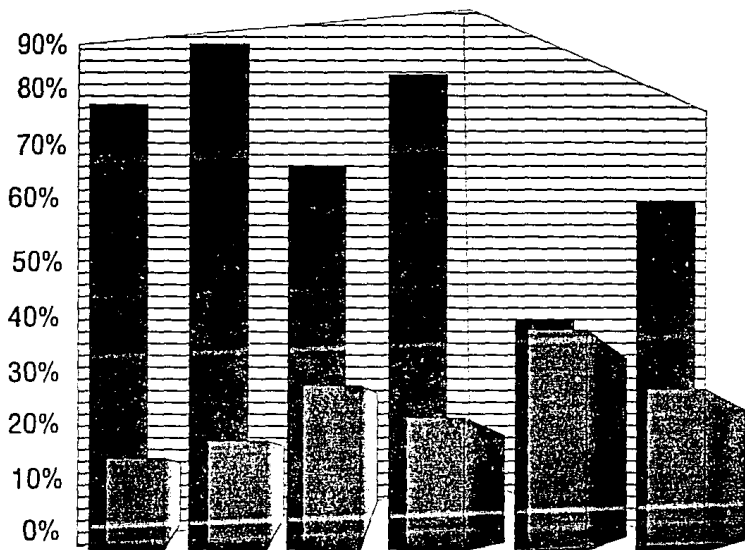


A) HORMONALES ORALES	14
B) RITMO	5
C) S.C.B.	6
D) PRESERVATIVO	2
E) D.I.U.	8
TOTAL:	35

FIGURA 7

SINTOMATOLOGIA

NUMERO TOTAL DE PACIENTES: 35



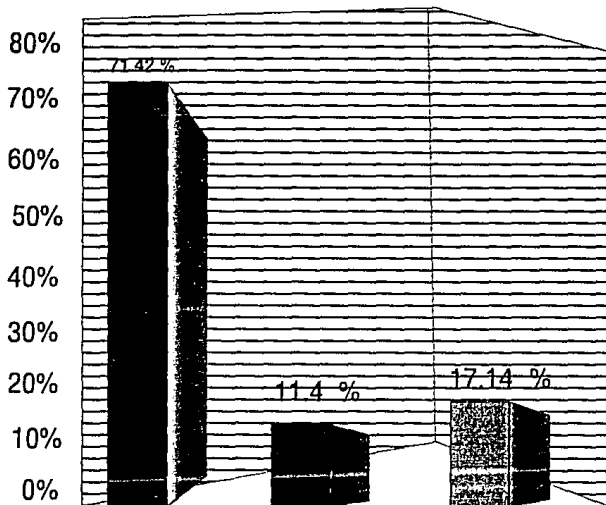
- A) CEFALEA
- B) MATALGIA
- C) DISTENSION ABDOMINAL
- D) EDEMA
- E) MAL CARACTER
- F) DOLOR EN MUSLOS



FIGURA 8

MEJORIA REFERIDA POR PACIENTES CON SPT

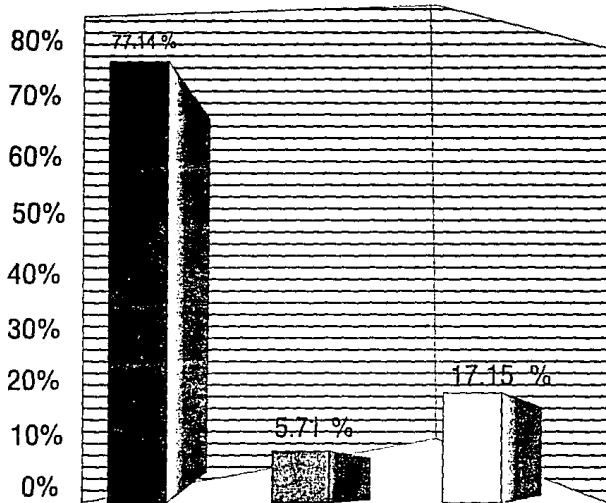
DESPUES DEL TX CON MALEATO DE LISURIDE



■ BUENA	25 PACIENTES
■ REGULAR	4 PACIENTES
■ MALA	6 PACIENTES

FIGURA 9

EFFECTOS COLATERALES



■ SIN EFECTO

27 PACIENTES

▨ LEVES

6 PACIENTES

□ SEVEROS

2 PACIENTES

FIGURA 10

**DETERMINACIONES HORMONALES DE PACIENTES CON STP
ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON MALEATO DE LISURIDE**

HORMONA	CIFRAS NORMALES	ANTES DEL TRATAMIENTO	DESPUES DEL TRATAMIENTO
FSH ¹	2.5 - 15	18.6	13.86
LH ¹	0 - 24	21.8	14.35
ESTROGENOS ²	50 - 300	154	84.8
PROGESTERONA ²	2.5 - 28	2.7	4.6
PROLACTINA ³	0 - 25	7.74	6.82
TESTOSTERONA ³	0.20 - 0.70	0.49	0.39

1- mUI/ml 2- pg/ml 3- ng/ml

CUADRO 1