



11217
40
EJ
Universidad Nacional Autónoma
de México

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"
DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

PROLACTINOMA Y EMBARAZO

Handwritten signature



HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"
IMSS



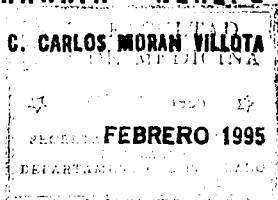
T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
Especialista en Ginecología y Obstetricia
P R E S E N T A :
GILBERTO CHARRIA REALPE



IMSS

Asesor de Tesis: M. en C. CARLOS MORAN VILLOTA

MEXICO, D. F.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PROLACTINOMA Y EMBARAZO

Trabajo de tesis para obtener el grado de Especialista en

Ginecología y Obstetricia

Presentado por :

GILBERTO CHARRIA REALPE

Tutor : M. en C. Carlos Morán Villota

Sección de Ginecología Endocrina

Unidad de Investigación en Medicina Reproductiva

Hospital de Gineco-Obstetricia "Luis Castelazo Ayala"

Instituto Mexicano del Seguro Social

Mexico, D. F. Enero de 1995.

Dr. Rene Bailón Uriza
Director del Hospital de Gineco-Obstetricia
Luis Castelazo Ayala

Dr. Francisco Javier Gómez García
Jefe de Enseñanza e Investigación
Hospital de Gineco-Obstetricia
"Luis Castelazo Ayala"

Dr. Carlos Morán Villota
Jefe de la Sección de Ginecología Endocrina,
Unidad de Investigación en Medicina Reproductiva
Hospital de Gineco- Obstetricia
" Luis Castelazo Ayala "

Carlos E. Morán V.

AGRADECIMIENTOS

Se reconoce la participación de las siguientes personas para el desarrollo de esta tesis :

Dr Gilberto Tena Alavez

Dr Edgardo Martín García Hernández

DEDICATORIA**A MIS PADRES :****POR SU AYUDA INCONDICIONAL, POR SU SABIDURIA, PORQUE ME
HAN DADO TODO PARA SER LO QUE SOY****A MI ESPOSA ANA MILENA :****GRACIAS.... POR ESTOS AÑOS DE PACIENCIA Y COMPRESIÓN****A JULIO CESAR :****PORQUE DESDE DONDE ESTE ME HA ILUMINADO EL CAMINO....**

INDICE	PAGINA
RESUMEN.....	5
INTRODUCCION.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
OBJETIVOS.....	9
MATERIAL Y METODOS.....	10
RESULTADOS.....	11
DISCUSION.....	12
BIBLIOGRAFIA.....	14
TABLAS Y FIGURAS.....	16

RESUMEN

OBJETIVO: evaluar la evolución clínica del prolactinoma durante el embarazo.
MATERIAL Y METODOS. Se incluyeron los expedientes de 80 pacientes con hiperprolactinemia tumoral de 30 ± 4 años de edad ($M \pm DS$). Se realizó tomografía computarizada de cráneo a todas las pacientes. Aquellas que se embarazaron recibieron control prenatal.

RESULTADOS. De las 80 pacientes, 68 tuvieron microadenomas y 12 macroadenomas. El 94 % presentó galactorrea y 83 % amenorrea. La dosis mínima de bromocriptina fue de 1,25 mg al día y la máxima de 25 mg al día, suspendiéndose después del diagnóstico de embarazo. 37 pacientes deseaban embarazo. De este último grupo, diez pacientes lo lograron en menos de un año, nueve entre uno y dos años y cinco en tres o más. Las complicaciones no fueron mayores que las de los embarazos normales; todos superaron las 37 semanas de gestación y los recién nacidos tuvieron peso mayor de 2800 g. Nueve pacientes lactaron. Ninguna de las pacientes tuvo sintomatología sugestiva de crecimiento tumoral durante el embarazo o la lactancia.

CONCLUSIONES. El embarazo en la paciente con prolactinoma con un control prenatal adecuado tiene una evolución normal, similar al de la población sin prolactinoma.

INTRODUCCION

La prolactina (PRL) es secretada por los lactotrofos, células específicas de la hipófisis anterior que derivan de las células neuroectodérmicas de la bolsa de Rathke(1). Se han identificado dos tipos de lactotrofos. En el hombre y en las mujeres nulíparas los lactotrofos ocupan aproximadamente el 17 % de las células adenohipofisarias (2). Este porcentaje aumenta ligeramente en las múltiparas (25 %). El número de lactotrofos no varía con la edad. En la mujer embarazada y las púerperas existe una hiperplasia definida de estas células (promedio 49,5%) (3).

La PRL es una hormona polipeptídica que contiene 198 residuos de aminoácidos con un peso molecular de 22.000. La estructura se pliega en forma globular y los pliegues están unidos por 3 puentes disulfuro(4), tiene una homología similar a la secuencia aminoácida de la hormona de crecimiento humana y al lactógeno placentario humano. Actualmente, el RIA es la técnica más útil para evaluar los niveles circulantes de la PRL. Se han descrito isoformas de PRL tanto en estados hiperprolactinémicos como normales. 1. La prolactina pequeña (peso molecular [PM] 22.000) que corresponde a la hormona monomérica, con una alta bioactividad y afinidad de unión al receptor. 2. La prolactina grande PM: 50.000 posiblemente corresponda a una mezcla de formas dimericas y triméricas. 3. La prolactina gigante PM: 100.000. 4. Formas glucosiladas de prolactina humana con un PM: 25.000, las cuales tienen menor inmunoreactividad que las otras (1,5).

La vida media de la prolactina circulante es de alrededor de 15 minutos. Su índice de aclaramiento metabólico es aproximadamente 46 ± 1 mL/min/m² y su índice de producción es de alrededor de 211 ± 75 µg/día/m² (6).

La hiperprolactinemia es causa de infertilidad en cerca del 30 % de las mujeres que presentan este problema (7). La hiperprolactinemia afecta el eje hipotálamo-hipófisis-ovario en varios niveles, pero estudios recientes han demostrado que probablemente el sitio más importante sea el hipotálamo (8,9). Los estudios de la secreción de gonadotropinas en los pacientes con hiperprolactinemia han demostrado una disminución en la secreción pulsátil de ésta (10,11), y los valores se corrigen casi a la normalidad con la administración de bromocriptina

(10,11). Además, la hiperprolactinemia, disminuye la retroalimentación positiva de los estrógenos sobre la liberación de gonadotropinas (12,13). También se ha encontrado relacionada con la inhibición de la secreción de progesterona ovárica (9,14,15).

El diagnóstico diferencial de las causas de hiperprolactinemia es muy extenso. Podemos encontrar causas secundarias tales como medicamentos, hipotiroidismo, cirrosis hepática, falla renal y algunas enfermedades hipotalámicas. Pero las dos causas más comunes son los adenomas pituitarios productores de PRL conocidos como prolactinomas y la hiperprolactinemia idiopática. La diferencia entre ambos padecimientos se lleva a cabo por estudios radiológicos incluidos la tomografía computarizada de cráneo y la resonancia magnética. En muchas series cerca del 50% de los pacientes tienen evidencia de tumor. El 50 % de las pacientes con macroprolactinomas tratadas médicamente presentan reducción tumoral y se pueden embarazar hasta en un 60%, en tanto que con cirugía, solo se logra el 40% (16). La bromocriptina es una agonista dopaminérgico que actúa directamente en los receptores de la pituitaria y posiblemente también en receptores hipotalámicos. Muchos estudios han demostrado que la bromocriptina reduce los niveles de PRL y restaura la ovulación en cerca del 80% de las pacientes (17). La terapia se debe iniciar entre 1.25 y 2.5 mg. por día para prevenir los efectos colaterales, tales como hipotensión ortostática y náuseas, sin embargo se recomienda como dosis máximas 25 mg. por día si fuese necesario. Cuando se ha usado la bromocriptina durante el embarazo no se ha encontrado un incremento en los abortos espontáneos, embarazos ectópicos, enfermedad trofoblástica, embarazo múltiple o malformaciones congénitas (18,19,22)

La resección transesfenoidal selectiva de los prolactinomas restaura los niveles normales de PRL hasta en un 60% de las pacientes con tumores menores de 10 mm, y hasta en un 40% en tumores mayores de 10 mm (17). En general, el éxito del tratamiento quirúrgico depende del tamaño del tumor y de la extensión de la lesión extraselar .

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se van a cumplir 20 años del tratamiento de las hiperprolactinemias originadas por un prolactinoma en la mujeres con deseo de embarazo (20). Desde entonces, se han fundamentado algunos conocimientos en cuanto a la afectación del embarazo por esta entidad clínica y viceversa; conceptos tales como si es necesario el tratamiento quirúrgico antes del embarazo, si se deben dar agonistas dopaminérgicos durante el embarazo, si el tamaño del tumor influye para esta decisión o si la mujer puede lactar después del embarazo. Todas estas preguntas se han ido aclarando a través del tiempo y por tanto es conveniente hacer un análisis de ellas y cual es su incidencia en la clínica.

OBJETIVOS

- Determinar la edad de las pacientes con prolactinoma que desean embarazo.
- Determinar los antecedentes obstétricos de las pacientes con prolactinoma que desean embarazo.
- Determinar el periodo que transcurre entre el momento que ingresan al servicio y cuando logran su embarazo.
- Determinar la proporción de embarazos del servicio y sus complicaciones más frecuentes.
- Determinar que variantes de tratamiento fueron necesarias para cada una de las pacientes.

TIPO DE DISEÑO

Se trata de un estudio longitudinal descriptivo, observacional y retrospectivo.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

MATERIAL Y METODOS

Los datos se recopilaron de los expedientes clinicos de pacientes atendidas en la consulta externa de la sección de Ginecología Endocrina del Hospital de Gineco-Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" desde enero de 1990 a diciembre de 1993

Criterios de inclusión:

1. Pacientes entre 20 - 35 años.
2. Pacientes con hiperprolactinemia.

Criterios de no inclusión.

1. Pacientes con uso de medicamentos que produzcan hiperprolactinemia, un mes antes del estudio.
2. Pacientes con embarazo

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que no completaron su estudio.

A toda paciente se le efectuó historia clínica y exploración física completa por parte de los médicos del Servicio de Ginecología Endocrina. Se practicaron exámenes de laboratorio básicos, tales como biometría hemática, química sanguínea y general de orina. Se solicitó igualmente hormona luteinizante, hormona estimulante del folículo, estradiol, PRL, hormona estimulante del tiroides, triyodo tironina y tiroxina. Se solicitó también placa simple de cráneo y tomografía computarizada de cráneo. Se documentó tipo, dosis, duración y efectos colaterales del tratamiento, así como los resultados del mismo en terminos de disminución de los síntomas, signos y embarazo.

RESULTADOS.

Se incluyeron 80 pacientes con hiperprolactinemia tumoral con edad de 30 ± 4 ($M \pm DS$), de las cuáles 68 tenían microadenoma y 12 macroadenomas (figura 1). Los síntomas principales fueron galactorrea (94%), amenorrea (83%) y cefalea (30%) (tabla 1). En cuanto al tratamiento con agonistas dopaminérgicos, la dosis mínima fue de 1.25 mg / día y la dosis máxima de 25 mg / día. En solo 6 pacientes (5%) se presentó intolerancia al medicamento siendo necesario cambiar la vía de administración o el tipo de agonista dopaminérgico. De las 37 pacientes que deseaban embarazo (30 con microadenoma y siete macroadenoma), 24 lo lograron. Diez de ellas en menos de un año ; nueve entre uno y dos años y cinco en tres o más años. De las 24 pacientes que se embarazaron 21 tenían microadenomas y tres macroadenomas (tabla 2). Doce pacientes tenían antecedente de esterilidad primaria, cinco de esterilidad secundaria y siete aborto repetido. En cuanto a las complicaciones del embarazo. tres pacientes presentaron amenaza de aborto del primer trimestre, cuatro tuvieron amenaza de parto pretérmino, dos presentaron ruptura prematura de membranas y en ocho fue necesario interrumpir la gestación por vía abdominal, seis por desproporción cefalo- pélvica y dos por ruptura prematura de membranas. Todos los embarazos llegaron a término (> 37 semanas de gestación) con peso de los recién nacidos por arriba de 2800 g. Solo nueve de las pacientes lactaron.

DISCUSION.

En nuestro estudio se observa que en las mujeres que presentan hiperprolactinemia tumoral y desean embarazo, los síntomas principales asociados son la amenorrea y la galactorrea. No existen datos de otros autores en cuanto al seguimiento de las pacientes, pero podemos decir que las pacientes en este Hospital permanecen en promedio 3 años. La mayor frecuencia de microadenomas en esta revisión concuerda con lo reportado en la literatura (17,20).

En cuanto al tratamiento con agonistas dopaminérgicos, se observó como casi todas las pacientes llegaron a niveles normales de PRL y lograron un embarazo a los 18 meses de iniciado el tratamiento, lo que concuerda con estudios previos (20) donde se reinstaura la ovulación en cerca del 80 % de las pacientes que reciben este tipo de medicamentos. La bromocriptina en general fue bien tolerada y sólo tres pacientes requirieron cambio de la vía de administración previa al embarazo.

De las 37 pacientes que deseaban un embarazo, lo logró aproximadamente el 60 % lo que es similar a otros estudios (20). No se presentó ningún tipo de malformación congénita en todas las pacientes que se embarazaron y no se observó ninguna diferencia en cuanto a la incidencia de complicaciones tanto de la primera y segunda mitad del embarazo, como lo demuestran otros autores (20,21,22). La presencia de un prolactinoma en una mujer embarazada, no constituye indicación para el tratamiento durante el embarazo y casi todas estas gestaciones se pueden seguir con una actitud expectante. En general si la paciente permanece asintomática se debe esperar un parto espontáneo, aunque está indicada una revaloración cuidadosa si aparecen cefalea o trastornos visuales, los que al adquirir un carácter permanente pueden indicar agrandamiento del tumor, por fortuna en ninguna de nuestras pacientes se pudo demostrar esta complicación.

En este estudio se observó también que la bromocriptina es segura y puede ser usada ampliamente en pacientes con trastornos de la fertilidad y presencia de hiperprolactinemia tumoral.

Una recomendación para el tratamiento de las pacientes con adenomas hipofisarios podría ser la siguiente: determinaciones de PRL, examen oftalmológico completo incluyendo evaluación de campos visuales, tomografía computarizada de alta resolución antes de comenzar el tratamiento con

bromocriptina y registro de los ciclos menstruales. Cuando se sospecha un embarazo, se deben dar instrucciones para la suspensión del tratamiento con agonistas dopaminérgicos.

Durante el embarazo es necesario realizar un cuidadoso estudio clínico. Se debe vigilar a la paciente durante toda la gestación para detectar síntomas de expansión hipofisiaria; si estos se manifiestan se debe realizar un estudio de campos visuales y si aparecen anomalías, se le puede reiniciar la bromocriptina o en casos excepcionales de apoplejía hipofisiaria la resección transesfenoidal estaría indicada.

Así mismo se debe promover la lactancia entre las pacientes que logran un embarazo ya que no se va a presentar ninguna alteración o crecimiento tumoral.

BIBLIOGRAFIA.

1. Morán C, Zarate A. Fundamentos de endocrinología, Secretaria de Salud, Fondo de Cultura Económica ; Mexico. 1993.
2. Asa SL , Penz G, Kovack K. Prolactin cells in the human pituitary, a quantitative immunocytochemical analysis. Arch Pathol Lab Med, 106:360,1982.
3. Kletzky OA . Diagnostic approaches to hyperprolactinemic states. Sem Reprod Endocrinol 2: 23, 1984.
4. Shome B, Parlow AF. Human pituitary prolactin: The entire linear aminoacid sequence. J Clin Endocrinol Metab 45: 1112, 1977.
5. Suh HK, Frantz AG. Size heterogeneity of human prolactin in plasma and pituitary extracts. J Clin Endocrinol Metab 39: 928,1974.
6. Cooper DS, Ridway ED. Metabolic clearance and production rates of prolactin in man. J Clin Invest 64:1669, 1979.
7. Moore DM, Buckingham MS. Serum prolactin in female infertility. Lancet, 2:1243, 1978.
8. Evans WS, Cronin MJ, Thoner MO. Hypogonadism in hyperprolactinemia: proposed mechanics. Front Neuroendocrinol. 7:77, 1982.
9. Mc Neilly AS. Prolactin and ovarian function. Neuroendoc Perspec 3:279, 1984.
10. Klibansky A, Beitins IZ, Merriam GR. Gonadotropin and prolactin pulsations in hyperprolactinemic women before and during bromocriptine therapy. J Clin Endocrinol Metab 58:1141,1984.
11. Sauder SE, Frager M, Case GD. Abnormal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea. J Clin Endocrinol Metab 59: 941, 1984.
12. Glass MR, Shaw RW, Butt WR. An abnormality of estrogen feedback in amenorrhea-galactorrhea. Br Med J 3:274, 1975.
13. Glass MR, Shaw RW, Williams JW. The control of gonadotropin release in women with hyperprolactinemic amenorrhea. Clin Endocrinol 5:521, 1976.

14. McNatty KP, Sawers RS, A possible role for prolactin in control of steroid secretion in the human graafian follicle. *Nature* 250:653, 1974.
 15. Demura R, Ono M, Demura H. Prolactin directly inhibits basal as well as gonadatropin-stimulated secretion of progesterone and 17B-estradiol in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 54:1246, 1982.
 16. Grimaldo J, Lopez E, Villanueva C. Reducción de macroprolactinoma e inducción de embarazo con bromocriptina. *Ginec Obstet Mex* 56:213, 1988.
 17. Molitch ME, Reichlin S. Hyperprolactinemic Disorders. *DM* 28:1, 1982.
 18. Vance ML, Evans WS, Thoner MO. Bromocriptine. *Ann Intern Med* 100:78, 1984.
 19. Richardson BP, Turkalj I. Safety and testing of news drugs: prediction and performance. *Academic Press* 56:213, 1982
 20. Molitch ME. Pregancy and the hyperprolactinemic woman. *N Engl J Med* 312:1364, 1985.
 21. D. Hassiakos, PA. Zourlas. Bromocryptine treatment of patients with Prolactinomas. *J Gyn Endocrinol* 4:19, 1989.
 22. Turkalj I, Braun P, Krupp P. Surveillance of bromocriptine in pregnancy, *JAMA* 11:1589,1982.
-

TABLA 1. SINTOMAS EN 37 PACIENTES QUE DESEABAN EMBARAZO

	MICROADENOMA n= 30	MACROADENOMA n= 7
GALACTORREA	27	7
AMENORREA	24	6
CEFALEA	9	2
SINDROME QUIASMATICO	0	2

**TABLA 2. ANALISIS DE LOS EMBARAZOS CONSEGUIDOS
EN 80 PACIENTES CON PROLACTINOMA**

PROLACTINOMA	n	DESEO DE EMBARAZO	LOGRO DE EMBARAZO
MICROADENOMA	68	30	21
MACROADENOMA	12	7	3
TOTAL	80	37	24

FIGURA 1. TIPO DE ADENOMA HIPOFISARIO EN 80 PACIENTES

