

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA No 3
CENTRO MEDICO LA RAZA

HIPERPROLACTINEMIA Y MIOMATOSIS UTERINA

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DRA CARMELA MEDINA PALMA

ASESOR DE TESIS

SUBDIVISIÓN DE

DR ANDRES O. ESTRADA PORTILLA

COLABORADOR

DRA MARIADE LOS ANGELES GUZMÁN IBARRA

MÉXICO DF

JULIO 2003

FACUL:

700 miles







UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

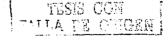
DR.S. ROBERTO LEMUS ROCHA JEFE DE DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD

DR. ANDRES O. ESTRADA PORTILLA ASESOR DE TESIS

DRA MARIA DE LOS ANGELES GUZMAN IBARRA COLABORADOR

DRA CARMELA MEDINA PALMA ALUMNA

No OFICIAL DE PROTOCOLO IMSS 2002-692-0040



Autorizo a la Dirección General de Bibliotocas de la UNAM a difundir en rurmato electrónico e impraso al contenido de militariajo e depoi onal. Resensance Mechan Palma Camela.

FECHA: 26080)

II

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Por ponerme en el camino y darme fuerza para seguir adelante

A GUILLERMINO MEDINA Y CARMEN PALMA:

Por estar cerca de mi y ser mi brazo derecho.

A GUILLERMINA Y JULIA MEDINA PALMA:

Por ser el ejemplo a seguir.

A FERNANDO ALFONSO Y FERNANDO GUILLERMO:

Por su paciencia y comprensión por el tiempo que dejé de estarcon ellos.

A TODOS LOS MEDICOS:

Que con su experiencia y conocimientos ayudaron a mi forma ción profesional

GRACIAS



INDICE

	INDICE	
RESUMEN		3
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTE	S CIENTÍFICOS	4 - 6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA		7
JUSTIFICACIÓN		8
OBJETIVOS	and the second of the second o	9
HIPÓTESIS		10
MATERIAL Y METODO		11 - 13
ASPECTOS ETICOS		14
ANÁLISIS DE RESULTADOS		15 - 16
GRAFICAS		17 - 24
DISCUSION		25 - 26
CONCLUSIONES		27
BIBLIOGRAFÍA		28 - 29
ANEXOS		30 - 32



HIPERPROLACTINEMIA Y MIOMATOSIS UTERINA

Portilla Estrada O.Andrés, Guzman Ibarra M.A., Medina Palma C., Hospital de Ginecología y Obstetricia No 3, CMN la Raza, Delegación 2 Noreste D.f.

OBJETIVO, Determinar la relación de hiperprolactinemia y miomatosis uterina

MATERIAL Y METODO: Se estudiaron doce pacientes con diagnóstico de miomatosis uterma, candidatas a miomectomía como manejo terapéutico.tomándose muestras para determinación de niveles de prolactina sérica antes y después de cirugia, utilizando como método estadístico. T de Student para variables continuas de dos colas con IC 95% con valor de pe 0.05 para sientificancia estadística.

RESULTADOS:La prolactina preoperatoria tuvo valor medio de21.23 con DE=11.19 IC 95% la posoperatoria con media de15.81 y DE=3.84 IC 95%. Se encontró que mediante el método estadístico T de Student existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos valores con t=6.5 preoperatorias y posoperatorias de 14.2 con p=0.001.

CONCLUSIONES: Las pacientes estudiadas con diagnóstico de miomatosis uterina en edad férril, se les realizó momentomia como manejo terapéutico, así como determinación preoperatoria y posoperatoria de prolactina sérica, obteniendose diferencias en ambos resultados con descenso de las cifras, estadisticamente significativo con T de Student p=0,001, sin embargo estos valores reportados se encontraron dentro de parámetros normales de prolactina, no registrándose hiperprolactinemia que en un momento dado pudieran alterar el factor neuroendocrino y ser una de las causas de infertilidad.



INTRODUCCION

La incidencia de miomatosis uterina es de un 20 a 25% sintomática, sin embargo en estudios posmortem se ha detectado hasta un 77% (1). El leiomioma es un tumor benigno, compuesto principalmente por células de músculo liso con cantidades variables de tejido conectivo fibroso, de origen unicelular y monoclonal, con proliferación celular descontrolada, aumento mínimo de la angiogénesis sin penetración del estroma de la matriz extracelular, compuesta por colágeno, proteoglicanos, fibronectina y con un contenido mayor en colágeno tipo l y III.

Existen múltiples teorias tratando de determinar la etiologia de los leiomiomas, las más estudiadas, son aquellas que refieren a un origen cromosómico y hormonal. Las alteraciones cromosómicas relacionadas son traslocaciones, delecciones y duplicaciones en los cromosomas 1, 2, 14, 6, 7 22 y 10, los tres últimos menos frecuentes, sin embargo estas alteraciones cromosómicas solo se han encontrado en un 40% en los miomas por lo que aun no se determina si estas alteraciones cromosómicas son la causa o el efecto de las mismas.

Etiologia hormonal: Estudios realizados sobre la influencia estrogénica y progestacional han observado un crecimiento de los leiomiomas durante la actividad ovárica. Los leiomiomas fijan alrededor de un 20% mas estradiol por mg de proteina citoplasmática que



el miometrio normal, receptores de estrógenos aumentan en la primer fase del ciclo, lo que permite una activación de genes reguladores de estrógenos durante todo el ciclo, asimismo hay una disminución de la 17 B hidroxideshidrogenasa que transforma el estradiol en estrona, o bien formación de 17 B estradiol en el tejido miomatoso con el aumento del citocromo P 450 aromatosa que transforma los andrógenos en estrógenos, estos estimulan la matriz extracelular, induciendo a los receptores progestágenos, colágeno 1 y II, conexina 43, factores de crecimiento insulínico y otros péptidos relacionados con la hormona. Los estrógenos aumentan los receptores de progesterona, estos permanecen con elevación constante influyendo en la mitosis y en el crecimiento de los miomas.

Los factores que aumentan el volumen de los miomas son: el factor de crecimiento: epidérmico, de fibroblastos, de similinsulina, transformador alfa. El factor de crecimiento similinsulina aumenta el potencial mitogénico exacerbado por los estrógenos.

El factor transformador beta, se encuentra disminuido dando como resultado un aumento del efecto mitogénico de los miomas en la fase estrogénica (2) (3). Asimismo se ha observado una disminución de la muerte celular programada.

La prolactina se ha observado como factor de crecimiento mitogénico de los miomas, probada en estudios in vitro en cultivo de células del leiomioma con detección del RNAm de prolactina, el cual es un modulador del crecimiento celular (2) (1) (8) (9). Los leiomiomas en la fase folicular contienen prolactina en un rango de 47 — 15 ng (9). El

TESIS CUE

estroma del endometrio y el estroma de las células del músculo liso del miometrio tienen un órgano embriológico común por lo que tienen la misma capacidad de producir prolactina (9), la habilidad del leiomioma para sintetizar prolactina incrementa la evidencia que las células de origen mesenquimal que están cerca de los conductos paramesonéfricos tiene una habilidad latente para expresar el genoma para sintetizar prolactina. La aparición de la sintesis de prolactina en el leiomioma en vivo, sugiere que esta expresión es potencial del genoma activado tanto en las células del músculo liso de las células estromales durante la transformación de las células normales hacía el leiomioma (1) (7).De estos hallazgos se han realizado estudios enfocados a la utilización de fármacos para suprimir la prolactina originada por los leiomiomas.

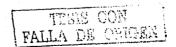
El presente estudio enfocará la relación que existe en las pacientes con elevación de prolactina y miomatosis uterina, con posibilidad de utilizar una terapéutica que disminuya los niveles de prolactina estabilizando uno de los factores de desequilibrio hormonal que pueda actuar en la infertilidad.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prolactina es un factor de crecimiento en las células del miometrio

¿ Existe relación de hiperprolactinemia y miomatosis uterina?



JUSTIFICACION

El demostrar en las pacientes hiperprolactinemia relacionada con miomatosis uterina, nos daria una opción para poder utilizar un manejo terapéutico con objeto de disminuir los níveles de prolactina estabilizando unos de los factores de desequilibrio hormonal que pudiera actuar como una de las causas de infertilidad.



OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la relación de hiperprolactinemia y miomatosis uterina

OBJETIVO ESPECIFICO

Evaluar y comparar los niveles de prolactina antes y después de realizar miomectomia



HIPOTESIS

La prolactina es un factor de crecimiento mitogénico en las células de los leiomiomas, existe relación en la elevación de la prolactina en pacientes con miomatosis uterina.

HIPOTESIS NULA

No hay relación en la elevación de la prolactina en las pacientes con miomatosis uterina

HIPOTESIS ESPECIFICA

Existen cambios en los niveles de prolactina antes y después de la miomectomia.

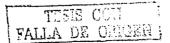


MATERIAL Y METODO

DISEÑO

El tipo de estudio es prospectivo, longitudinal, descriptivo y observacional, se realizará en el Hospital de Ginecologia y Obstetricia, Centro Médico la Raza, Delegación 2 Noreste del Instituto Mexicano del Seguro Social, Departamento de Biologia de la Reproducción en doce pacientes con diagnóstico de miomatosis uterina candidatas a miomectomia como manejo terapeutico, tomándose muestras para determinación de níveles de prolactina sérica antes y después de la cirugia, utilizando como método estadístico T de Student para variables continuas, para dos colas y con IC 95% con valor de p =0.05 para significancia estadística.

Los datos se anotarán en hojas de recolección .



CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes que asistan al servicio de Biologia de la Reproducción con miomatosis uterina.

Oue requieran miomectomia como manejo terapeutico.

Edad de 20 a 35 años.

Que acepten participar en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con hiperprolactinemia de otra causa.



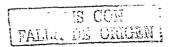
VARIABLES INCLUIDAS

HIPERPROLACTINEMIA:

Es el aumento de cifras séricas de prolactina, los valores normales en mujeres, es menor de 20 ng/ml, cantidades mayores se considera hiperprolactinemia.

MIOMATOSIS UTERINA

Tumor benigno compuesto de células de músculo liso con cantidades variables de tejido conectivo fibroso, con aumento mínimo de la angiogénesis que no penetra al estroma, compuesto por colágena, proteglicanos, fibronectina con una aumento en el contenido de colágena tipo 1 y 111. De acuerdo a su tamaño se clasifica ultrasonográficamente en pequeños elementos menor de 2 cm., medianos elementos de 2 a 4 cms., y grandes elementos mayor de 4 cms.



ASPECTOS ETICOS

El procedimiento propuesto para el presente estudio esta de acuerdo con las normas éticas de Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 1989.

En el Servicio de Biología de la Reproducción se estudiaron pacientes con miomatosis uterina, como parte del protocolo de infertilidad se tomó muestra para determinación de prolactina sérica, realizándose miomectomia como tratamiento terapéutico, por lo que el presente estudio es factible de realizar ya que no altera la norma ética establecida.



RESULTADOS

La prolactina preoperatoria tuvo valor medio de 21.23 con DE = 11.19 IC 95% 14.12 28.34; la posoperatoria con media de 15.81 y DE= 3.84 IC 95% 13.37- 18.25. Se encontró que mediante el método estadístico T de Student existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos valores con 1 = 6.5 preoperatorias y posoperatorias de t = 14.2 con p = 0.001.

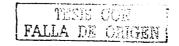
Las variables demográficas se encontraron como se muestra en la gráfica [1] (edad), con media de 28.58, no se reportaron antecedentes patológicos que pudieran intervenir con el estudio (microadenomas bipofisiarios, ingesta de fármacos o neuroendocrinopatías).

Con un indice de masa corporal de peso normal 50 % y con sobrepeso de 50 % (gráfica 31.

El tipo de infertilidad se muestra en la gráfica (2) siendo principalmente primaria, clinicamente las pacientes cursaron eumenorreicas en un 50 % y con hipermenorrea en un 33 % (gráfica 4), a la exploración física se reporta miomatosis de grandes elementos en 50 % y de pequeños elementos en 41.7 % (gráfica 5), ultrasonográficamente en el tamaño de los miomas la media fue de 2.08, únicos en un 58.3 % (gráfica 8) y con localización intramural en 58.3 % (gráfica 7).

Se les realizó estudio histerosalpingográfico 75.5 % de las pacientes, reportándose defecto de llenado en 66.7 % { gráfica 9 }.

Todas las pacientes se sometieron a cirugia, miomectomia, como parte de su tratamiento terapeutico, con determinación preoperatoria de prolactina sérica en fase folicular (gráfica

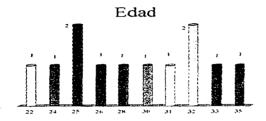


13 ; y posoperatoria { gráfica 14 } como parte del protocolo de estudio de infertilidad; los hallazgos quirúrgicos reportados fueron miomas de medianos elementos en un 50 % { gráfica 10 } con una mediana de 2.5, únicos en 58.3 % { gráfica 11 } y con localización intramural en un 58.3% { gráfica 12 }.



GRAFICAS



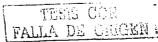


Gráfica!: Muestra las pacientes estudiadas estar en edad fertil

Tipo de infertilidad



Gráfica 2: Muestra el tipo de infertilidad más frecuente; infertilidad primaria



Indice de masa corporal



Gráfica 3, IMC, Normal 20-25, sobrepeso de 25-30,obesidad + 30 y obesidad morbida + 40

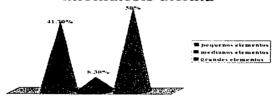
Alteraciones Menstruales



Gráfica 4: Muestra pacientes con miomatosis uterina cursaron principalmente cumenorreicas

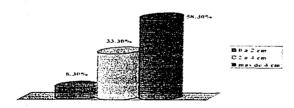


Clasificación clínica de miomatosis uterina

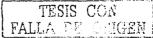


Gráfica 5: Muestra la clasificación de acuerdo a los diámetros del útero registrados elinicamente

Clasificación ultrasonográfica



Gráfica 6: Muestra el tamaño de los miomas reportados ultrasonográficamente



Localización uterina de los miomas



Gráfica7.- Muestra la localización reportada ultrasonográficamente de los tumores.

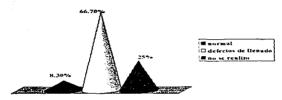
Número de miomas



Gráfica 8: Muestra el número de tumores detectado ultrasonográficamente

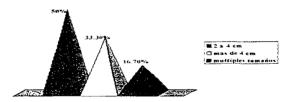


Hallazgos histerosalpingográficos

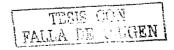


Gráfica 9:Muestra el reporte de defecto de llenado de cavidad interina relacionado con miomatosis uterina

Hallazgos quirúrgicos tamaño de los miomas



Gráfica (0:1,os tumores encontrados en cirugía fueron principalmente de medianos elementos

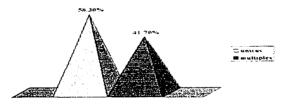


Hallazgos quirúrgicos número de miomas

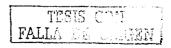


Gráfica 11: Muestra encontrarse tumores únicos en cirugia en un 58.3%

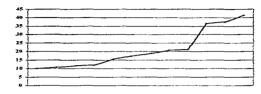
Hallazgos quirúrgicos localización de los miomas



Gráfica 12:Muestra la localización intramural es la más frecuente encontrada en cirugia



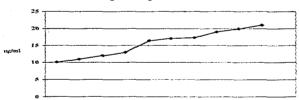
Determinación de prolactina preoperatoria



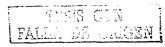
Gráfica 14:Se muestran los valores de prolactina de cada paciente

ng/ml

Determinación de prolactina posoperatoria



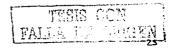
Gráfica 14: reporta los valores de prolactina posperatoria prolactina de 13 en dos pacientes y de 20 en dos, todas dentro de limites normales



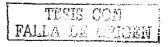
DISCUSION

Los leiomiomas uterinos son la neoplasia benigna más común, observándose en edad fértil, lá mayoria asintómaticos, 20- 30 % de las mujeres pueden referir infertilidad o bien abortos de repetición, sin embargo en la actualidad su relación sigue siendo controvertida, quedando aun en investigación las múltiples teorias: la infertilidad por estos tumores puede ser secundaria a una obstrucción mecánica, cambios endometriales, alteración en la contractibilidad o bien a alteraciones hormonales; su tratamiento es miomectomia, basados en criterios ya establecidos para realizar este procedimiento: miomas con compromiso de la cavidad uterina, submucosos, mayores de 4 cm. sintomáticos, por esterilidad inexplicable y como única causa la detección de miomas, manejo válido ya que se siguen reportando mejoras en las tasas de gestación..

Son varias las teorias sobre la etiología de los tumores.aúm en estudio: genéticos con alteraciones en los cromosomas 7,12,14,6, hormonales con efecto estrogénico directo o indirecto, induciendo la proliferación de receptores progestágenos: factores de crecimiento: epidérmico, insulinico, transformante B y la prolactina.esta última elaborada por los miomas bajo efecto estrógenico, que a su vez tiene acción mitogénica, esto se ha investigado en experimentos de radioinmunoensayo y cultivo de las células de leiomiomas, detectandose sintesis y secreción de prolactina.Los resultados de los trabajos han reportado que los leiomiomas tienen receptores de RNA m de prolactina, la cual actúa como un factor autocrino y paracrino de crecimiento celular.



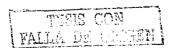
Los leiomiomas en fase folicular contienen prolactina (47+- 15 ng/gm) en excesos de valores séricos, siendo su sintesis probada, los leiomiomas no expuestos a progesterona demostraron que esta hormona es similar o idéntica a la prolactina pituitaria y decidual en peso molecular y antigenicidad., de tal forma que la producción de prolactina a nivel miometrial no sólo es un factor de crecimiento del tumor, sino que pudiera aumentar los niveles de prolactina y ser una de las causas infertilidad: el presente trabajo investigó la relación entre miomatosis uterina y su producción de prolactina .Las pacientes estudiadas cursaron con diagnóstico de miomatosis uterina, en las que se registró infertilidad, primaria. no hubo patologías previas que en un momento dado pudieran alterar el estudio, realizandose miomectornia como tratamiento terapeútico, con determinación preoperatoria y posoperatoria de prolactina sérica, obteniéndose diferencias en ambas tomas con descenso de las cifras, estadisticamente significativo ! T de Student P=0.001!, sin embargo, estos valores reportados, se encontraron dentro de parámetros normales de prolactina, no registrándose hiperprolactinemia que en un momento dado pudiera alterar el factor neuroendocrino y ser causa de infertilidad. Sin embargo, quizas por el tamaño de la muestra no se hava reportado esta, por lo que el presente estudio servirá de base como preliminar para un futuro complementario.



CONCLUSIONES

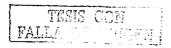
La miomatosis uterina se presenta en un gran número de pacientes asintomáticas ,su detección quizas sea sólo un hallazgo, presentándose en pacientes en edad fértil ,el diagnóstico es ultrasonográfico, no siendo necesaria estudios invasivos como la histerosalpingografía.

Controversial es aún la relación de miomatosis uterina e infertilidad, pudiendo ser originada por causas mecanicas o por hiperestrogenismo. Literatura reportada en el presente estudio demuestra la producción de prolactina por los leiomiomas, en el trabajo actual observamos pacientes con miomatosis uterina a las que se realizó miomectomia, con determinación de prolactina sérica pre y posoperatoria, detectandose descenso en los níveles de esta, siendo estadísticamente significativos, sin embargo los níveles registrados fueron dentro de valores normales, no detectandose hiperprolactinemia, que pudieran afectar la hemostasis neuroendocrina.



BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Douglas C.Daly, M.D., Prolactin production from proliferative fluse leiomyoma. A.M J. Obstetric Gynecol , April 15 1984; 148: 1050 a 1063
- 2.-Estil Y Strawn Jr., M.D., Insulin-like growt factor I promotes leiomyoma cell growth in vitro, A.M. J., Obstet Gynecol . June 1995:172: 837-844
- 3.-Elizabeth A., Stewart, M.D. Glycoprotein hormonoes an their common alfa -subunit stimulate prolactine production by explant of human leiomyoms and myometrium. Feb 1994: 170: 677-683
- 4.-Elizabeth A., Stewart M.D. The myometrium of postmenopausal womwn produces prolactin in response to human corionic gonadotropin and alfa-subunit in vitro. Fertil Steril . 1995; 64,972-76
- 5.- Rauk P.N. Surti U Mitogenic effect of basic fibroblast growth factor and stradiol on culture human endometrial and leomyomal cell, A.M.: J. Obstect-Gynecol.; 1995. Aug. 173:571-77
- 6.-Taubris 1 C., Insights from gene arrays on the development and growth regulation of uterine leiomyomata fertile steri. 2002 ;jul: 78{1} 114-21
- Mitchell S., Rain, Decreased prolactine secretion by explant cultures of fibroids from womwn treated with a gonadotropo releasing hormone agonist, J., Clin endocrinol Metab.,
 1990:1554-58
- 8.-R. A., Nowak M.S., Production of prolactin by smooth muscle cells cultured from human uterine fibroid tumors, J., Clin Endocrinol Metab., 1993;76, 1308-13



9.-R.A., Nowak M.S., Prolactin is an autocrine or paracrine growth factor human miometrial and leiomyoma cells. Gunecol Obstec. Invest 199:48.127-32

10.-Douglas J., Austin , Onapristone suppresses prolactin production in explant cultures of leiomyoma Gynecol Obstet Invest., 1999: 47: 268-71



ANEXOS

TESIS CON FALLA DE LEIGEN

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN ESTUDIO DE PROTOCOLO DE TESIS

Número———
Lugar y fecha:
Por medio de la presente acepto participar en el estudio de investigación titulado:
Registrado ante el Comité Local de Investigación Médica con el número :
Se me ha explicado mi participación la cual consistirá en:
Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos , inconvenientes, molestías y benefícios derivados de mi participación en el estudio que son los siguientes:
El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder a cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevaron a cabo, los nesgos, beneficios o cualquier asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento. Entiendo que conservo el derecho a retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo. El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente: Nombre del investigador:

Testigo:

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Número:				:			
				1.5			40.15
Nombre del paciente					No.	De af	iliación
이 기계 가는 생기를 받다.							11 T
Edad:							
Antecedentes personales	de natolo	ก่อร"					
	do paron,						
Antecedentes personales	no paroro	gicos.					
그는 일반 학교 학생 기계							
Antecedentes Gineco-Ol	ostetras:						
Sintomas:							
Hallazgos a la exploracio	in fisica						
		north sec					
그는 이번 살아면 가능히 꾸다니까?							
Estudios de gabinete:					100		
그 사회 하네가 뭐요?		100					
Estudios de laboratorio:							
Tratamiento y hallazgos	quirurgico	os:					

