

11226
21. 40.



ENFOQUE TERAPEUTICO
DE LA
HIPERPROLACTINEMIA

EN OPCION AL TITULO
DE

MEDICO FAMILIAR

Dr. Jaime Ernesto Durán Gutiérrez

H.G.Z. No. 1 MERIDA 87

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

INDICE

	PAGINA
INTRODUCCION	1
MATERIAL Y METODOS	9
RESUMEN Y CONCLUSIONES	14
BIBLIOGRAFIA	15, 16

ENFOQUE TERAPEUTICO
DE LA HIPERPROLACTINEMIA

DR. JAIME ERNESTO DURAN GUTIERREZ
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES No.1 MERIDA

La prolactina (PRL), fué identificada y aislada por vez primera en 1971. Su aislamiento condujo a un método de radioinmunovaloración específica muy sensible, y por me dio de este instrumento diagnóstico han sido determinados y descritos en buen número de informes los niveles de PRL en situaciones clínicas normales y anormales en la especie humana. (1)

La molécula de PRL consiste en una sola cadena de -- 205 aminoácidos con un grupo aminoácido libre y ningún grupo carboxilo terminal. La molécula de PRL ovina es un polipéptico de 198 aminoácidos con un puente disulfu ro adicional; su peso molecular es de aproximadamente - 21 000. La PRL es sintetizada y secretada por los lacto tropos, células específicas de la hipófisis anterior, a menudo descritas como células cromóforas en tumores hipo fisarios.

(2)

La hipófisis está situada en la silla turca cubierta por el diafragma de la misma. En adultos, pesa 0.5 a -- 0.8 g. y típicamente mide 15x9x6 mm. Durante el embarazo, sin embargo, el volúmen de la hipófisis aumenta no-

tablemente, alcanzando a menudo pesos superiores a 1 g.(3)

Dos divisiones principales de la hipófisis derivan del ectodermo estomodeal (adenohipófisis) y del ectodermo --- neural (nuerohipófisis). La adenohipófisis constituye 70- a 80% de la masa hipofisaria y se divide en lóbulo ante-- rior (pars-distalis). Lóbulo intermedio (pars intermedia) y lóbulo proximal (pars infundibular). El lóbulo anterior es la fuente principal de producción de hormonas, aunque la porción infundibular contiene hormonas demostrables in munocitológicamente. Pueden observarse acumulaciones de - células adenohipofisarias fuera de la hipófisis anterior, principalmente en el hueso esfenoideas, conocidas como hi-- pófisis faríngea y ocurrir en el lóbulo posterior o neuro hipófisis. (4)

Una comprensión cabal de la relación entre la función- de la hipófisis anterior y el hipotálamo requiere un cono- cimiento de la circulación hipofisaria. El sistema portal consta de dos componentes: 1) vasos largos, paralelos, -- que discurren a lo largo del tallo, terminan en los capi- lares del lóbulo anterior, y llevan factores desde el hi- pótlamo al lóbulo anterior, y 2) vasos portales cortos, - que conectan al tallo distal y el lóbulo posterior ante-- rior. (5)

Así, los vasos portales grandes proporcionan el aporte sanguíneo dominante al lóbulo anterior, mientras que el - sistema portal corto brinda de 10 a 20% del flujo sanguí- neo desde el hipotálamo e hipófisis posterior. El lóbulo- anterior contiene tan sólo unos pocos elementos nerviosos simpáticos y la regulación de su función se efectúa al pa

recer principalmente a través de la presencia de factores liberadores e inhibidores transportados por vía sanguínea. (6)

Las acciones de la PRL sobre la reproducción en la -mujer son: El aspecto más importante de la fisiología -de PRL es sin duda la iniciación de la lactancia en los mamíferos.

Ver esquema siguiente. (7)

AÑOS DE MENARQUIA

Mamotrópica

posiblemente luteolítica

EMBARAZO

Líquido amniótico

Función osmorreguladora

Maduración del agente tensio
activo en el pulmón.

Posible papel en preeclampsia

PUERPERIO

Iniciación de la lactancia

En mujeres amenorreicas con niveles elevados de PRL- en el suero que han recibido gonadotropinas menopáusi--cas exógenas se ha comprobado crecimiento folicular normal y ovulación. (8) También, mujeres normales con hiperprolactinemia inducida farmacológicamente muestran una -respuesta normal de estrógeno a las gonadotropinas exóge- nas. (9) por otra parte, la situación más fisiológica, es to es, durante el puerperio, en el cual los niveles de -PRL se hallan significativamente elevados, la administra- ción de gonadotropinas exógenas produce respuesta de es- trogenos. Por lo tanto, la falta de desarrollo folicular

en mujeres hiperprolactinémicas es probablemente secundaria a alteraciones en la liberación hipofisaria normal de FSH y LH. (10)

El principal papel fisiológico de PRL es la iniciación y mantenimiento de la lactancia (lactogénesis), y este efecto es el único plenamente confirmado de PRL en la especie humana. (11)

La secreción de leche puede alterarse por cambios en los niveles de PRL en el suero, mientras que la inhibición de PRL con bromoergocriptina disminuye dicha secreción. - Varios investigadores han comprobado aumento en la producción de leche por administración de compuestos farmacológicos que incrementan la PRL en el suero como la hormona liberadora de tirotrópina y sulpirida, un bloqueador del receptor de dopamina que incrementa el nivel de PRL en el suero. (12)

El control de la secreción hipofisaria de PRL es al parecer único o exclusivo. En efecto es la única hormona hipofisaria de las conocidas bajo control hipotalámico - inhibidor tónico, esto es, cualquier reducción en la eficacia de este mecanismo produce incremento en la producción de PRL. Los tumores hipofisarios pueden estar asociados con hiperprolactinemia en virtud de dos mecanismos: primero, algunos tumores están compuestos de células productoras de lactotropinas y secretan activamente. Segundo, el factor hipotalámico inhibidor de PRL (PIF), transportado a la hipófisis por vía del sistema portal hipotalámico hipofisario, puede mostrar alguna anomalía, liberando a la hipófisis del control inhibidor tónico del hipotálamo. (13)

En casi todos los laboratorios las concentraciones de PRL en adultos normales, hombres y mujeres, son de 2 a 25 ng/ml. Ocurre incremento progresivo en la concentración sérica de PRL durante el embarazo, con valores máximos al término del orden de 36 a 600 ng/ml. (promedio aproximado de 200 ng/ml). (14)

La radioinmunovaloración para PRL es un método muy sensible y preciso para la medición de esta hormona en los líquidos biológicos. (15)

Muchas drogas psicotrópicas, especialmente las fenotiacinas, producen aumento del nivel de PRL alterando la producción, captación y metabolismo de dopamina (la cual es el factor inhibidor de PRL (PIF) o su precursor) en el hipotálamo. Otros agentes no psicotrópicos como alfa metildopa o reserpina pueden aumentar también la secreción de PRL a través de un mecanismo similar. Destaca también como causa clínicamente importante de hiperprolactinemia el hipotiroidismo primario grave. (16)

La hiperprolactinemia con galactorrea o sin ella, se halla a menudo asociada con amenorrea y representa un trastorno importante del sistema hipotalámico-hipofisario. (17)

La paciente con hiperprolactinemia puede presentar un amplio espectro de síntomas y signos. En efecto trastornos menstruales (desde disfunción luteínica y amenorrea), infertilidad, galactorrea, alteraciones de la visión, cefalalgia, insuficiencia o exceso de acción de hormonas "trópicas" hipofisaria y anomalías descubiertas accidentalmente en radiografías simples de cráneo pueden ser todos los primeros síntomas clínicos asociados con -

hiperprolactinemia. (18)

La frecuencia o patología orgánica es alta (34 a 56% en presencia de hiperprolactinemia, lo cual sitúa al paciente en una categoría de riesgo alto. (19)

La galactorrea no es el resultado inevitable del hiperprolactinemia, ya que el establecimiento de la lactancia normal requiere la presencia de estrógenos, progesterona, ACTH, cortisol, insulina y hormona de crecimiento, así como PRL. (20)

En un pequeño porcentaje de mujeres que tomaron anticonceptivos combinados por vía oral se observa hiperprolactinemia y galactorrea. (21)

En un estudio reciente, 57% de las pacientes con nivel sérico de PRL superior a 100 ng/ml. tenían tumores hipofisarios, mientras que todas las enfermas con valores por encima de 300 ng/ml. padecían de tales tumores. (22).

Se define un tumor hipofisario como microadenoma si su diámetro es de 10 mm. o menos, ya que si es más grande se denomina adenoma o macroadenoma. (23)

Los tumores hipofisarios pueden producir hiperprolactinemia de dos maneras y éstas son: por secreción directa o por interferencia con el mecanismo de contrainhibidor normal (PIF). (24)

La tomografía multifireccional de sección fina representa, en la actualidad, el medio más eficaz para estudiar la silla turca, Los importantes progresos en cirugía hipofisaria transesfenoidal impone la necesidad de un diagnóstico temprano exacto ya que el tratamiento operatorio para los tumores pequeños es altamente satisfactorio, y la hospitalización mínima una realidad.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Por otra parte, éxitos recientes con el tratamiento médico acentúan la importancia de una valoración apropiada de los cambios focales en la silla turca. (25)

Ahora bien, en nuevo y potente agente antiprolactina, bromoergocriptina, brinda hoy al clínico un enfoque médico a estos problemas con un excelente potencial para buen éxito. (26)

La presencia de galactorrea, disfunción menstrual, o ambas cosas, puede ser una manifestación de nivel elevado de PRL en suero. Aunque se han descrito síndromes separados (Chiari-Frommel, Forbes-Albright y Argonz del Castillo) para pacientes con amenorrea/galactorrea, todos ellos probablemente representan diferentes facetas del mismo trastorno básico. (27)

Las alternativas tradicionales para tratamiento de los tumores hipofisarios han sido radioterapia, cirugía o ambas. (28)

En época reciente, ha sido extensamente investigado un péptido alcaloide del cornezuelo de centeno, 2 bromo-alfa-ergocriptina (cb-154, parlodel, sandoz) medicación compuesta de un residuo de ácido lisérgico y una fracción tripeptídica. Este agonista de dopamina de acción prolongada es un supresor enérgico de la secreción de PRL que al parecer actúa directamente sobre la hipófisis, así como sobre el hipotálamo. (29)

Al parecer bromoergocriptina inhibe la síntesis y secreción de PRL, y puede actuar también como antimitógeno. (30)

La administración de bromoergocriptina por vía bucal causa reducción de los niveles circulantes de PRL en tér

mino de dos horas, y el efecto suele durar de 8 a 12 horas. Cabe señalar que 28% aproximadamente de una dosis bucal es absorbida, y más de 90% de la droga queda unida a la albúmina del suero. La principal vía de excreción es la biliar (31)

La dosis usual de bromergocriptina para tratamiento de hiperprolactinemia en pacientes con disfunción hipotalámica es de 5 a 7.5 mg. al día por vía bucal en dosis fraccionadas. Esta cantidad es suficiente para disminuir el volumen de galactorrea en 2 a 14 semanas en la mayoría de los pacientes. Las menstruaciones generalmente se reanudan en 3 a 10 semanas, y los valores de PRL suelen disminuir normales en unas cuatro semanas. (32)

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 37 pacientes con galactorrea y/o amenorrea que asistieron a la consulta externa de endocrinología del Hospital Regional de Especialidades Medicas No.1 Mérida (H.R.E.M.) de las cuales se revisaron solamente - 26 expedientes.

A las pacientes se les realizó historia clínica; determinaciones hormonales de PRL, LH, FSH, TSH y tiroxina y triyodotironina. Se efectuaron también estudios radiográficos que incluyeron placa simple de cráneo con foco en silla turca; tomografía lineal de silla turca y tomografía axial computada de cráneo. En algunas pacientes se realizó campimetría.

La edad estuvo comprendida entre los 15 y los 48 años, estando el grupo mayor en la tercera década de la vida.

TABLA # 1

AÑOS	CASOS	%
11 a 20	4	15.38
21 a 30	13	50.0
31 a 40	8	30.76
41 a 50	1	3.84

De los 26 casos estudiados seis pacientes no tenían actividad sexual.

En 25 casos se encontró galactorrea; en 12 casos fué el único síntoma en tanto que en 13 estuvo asociado a amenorrea. En un caso solo hubo amenorrea.

TABLA # 2

	CASOS	%
GALACTORREA	12	46.15
GALACTORREA/AMENORREA	13	50.0
AMENORREA	1	3.84

De los casos con galactorrea y con galactorrea y amenorrea se encontró elevada la prolactina (PRL) en 4 (15.38%) pacientes del primer grupo; en 9 (34.61%) del segundo grupo y en la única paciente con sólo amenorrea (3.84%)

TABLA # 3

	PROLACTINA	
	ELEVADA	NORMAL
GALACTORREA	4 (15.38%)	8 (30.7%)
GALACTORREA/AMENORREA	9 (34.61%)	4 (15.3%)
AMENORREA	1 (3.84%)	0
TOTAL	14 (53.83%)	12 (46.1%)

La única paciente que no tuvo galactorrea era postoperada de adenoma hipofisario 21 años antes y se demostró hipotiroitismo con determinación de hormonas tiroideas por debajo de lo normal; al administrarse terapia substitutiva se corrigió el hipotiroidismo y se normalizaron los niveles séricos de PRL. 22 pacientes

tenían normalidad en las determinaciones de hormonas tiroideas y TSH; en dos no se realizaron por remisión espontánea de la sintomatología; una de ellas con PRL normal y la otra que tuvo elevación de PRL tenían antecedentes de ingestión de anticonceptivos hormonales y también se normalizó la PRL después de suspender dicho fármaco. En otra paciente con siringomielia únicamente se hizo de terminación de TSH la cual fué normal.

También fueron normales las determinaciones de LH y FSH en 23 de las pacientes en las que se efectuó dicho examen excepto en una que se encontró ambas hormonas por debajo de lo normal. Ya que señaló la relación con administración de medicamentos como causa de galactorrea y amenorrea en 3 de nuestros casos que constituyeron 11.53%. Todos se normalizaron al suspender la medicación.

Existe otro caso, no incluido en esta revisión (por extravío del expediente) y en el que la causa se atribuyó al uso de metoclopramida.

Además de la determinación de PRL el estudio radiográfico es elemento importante para la valoración y diagnóstico de tumor hipofisario (adenomas) y en nuestro estudio se realizaron a todas, excepto a una que había sido operada 21 años antes. Los hallazgos radiográficos fueron los siguientes: a 18 pacientes se efectuaron placa simple de cráneo con foco en silla turca estando alterada en 3 (16.6%); tomografía lineal de silla turca se efectuó a 20 pacientes estando alterada en 3 (15.0%) y, por último se efectuaron 17 tomografías axiales computarizadas encontrándose alteradas en 7 (41.17%) pacientes.

TABLA # 4

ESTUDIO RADIOGRAFICO	CASOS	ALTERADA	%
SIMPLE DE CRANEO	18	3	16.6
TOMOGRAFIA LINEAL	20	3	15.0
TOMOGRAFIA LINEAL COMPUTARIZADA	17	7	41.1

Del grupo en estudio 14 (53.84%) pacientes no recibieron tratamiento, de estas 4 tenían cifras altas de PRL -- normalizándose espontáneamente; en 11 (42.30%) pacientes que recibieron tratamiento con bromocriptina, 10 de ellas eran hiperprolactinémicas persistiendo únicamente 3 con hiperprolactinemia postratamiento. En 5 (19.23%) pacientes se efectuó cirugía de las cuales 4 presentaban hiperprolactinemia persistiendo con cifras elevadas postcirugía 3 pacientes.

Se observa que en todas las pacientes que se mantuvieron en observación normalizaron sus niveles de PRL (100%) de las que recibieron bromocriptina se encontró normalización de la PRL en el 70% de los casos en tanto que las -- que ameritaron tratamiento quirúrgico (hipofisectomía) -- transesfenoidal) solo el 25% (1 caso) normalizó sus niveles de PRL.

TABLA # 5

PROLACTINA ELEVADA				
TRATAMIENTO	CASOS	PRE	POST	MEJORIA
OBSERVACION	14(53.84%)	4	0	100%
BROMOCRIPTINA	11(42.30%)	10	3	70%
HIPOFISECTOMIA	5(19.23%)	4	3	25%

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se revisaron 26 expedientes con galactorrea y/o amenorrea cuyas edades fluctuaron entre 15 y 48 años de edad siendo en mayor número de casos (50.0%) en la tercera década de la vida.

En todos excepto en uno se encontró galactorrea. Solo en 12 y asociada a amenorrea en 13 casos, estando elevada la prolactina en 4 y 9 de ellas respectivamente.

Estuvieron eutiroides 25 pacientes y en un caso se demostró hipotiroidismo que se corrigió con terapia substitutiva.

En tres casos con antecedente de administración de anticonceptivos hormonales se normalizó la prolactina después de la suspensión de este medicamento. Se encontró 13 estudios con alteraciones radiográficas ya sea placa simple de cráneo, tomografía lineal y axial computarizada.

Finalmente fueron tratados con bromocriptina 11 pacientes con normalización de prolactina en 70% de ellas. En 14 casos no se administró ningún medicamento y de estos 4 que tenían prolactina elevada se normalizaron con sólo observación, en estos últimos están incluidas las pacientes que usaron anticonceptivos hormonales.

A las pacientes que se les realizó hipofisectomía - solo se encontró normalización de la PRL en una de ellas. A las otras se añadió bromocriptina.

Aunque el número de casos es escaso comparado con otros estudios.

Los resultados obtenidos en esta revisión son similares a los de la literatura revisada.

B I B L I O G R A F I A

- 1,14,15 Dr. Joyce Wise, Dr. Mary Ann Morris, Dr. --
Stuart Handwerger.
Medición de prolactina. Clin Obst. Gin.
1980 Vol. 2: 317-18
- 3,4,5,6 Dr. Kenneth S. Mc. Carty, Jr, Dr. Christo--
pher E. Dobson, II
Patología Hipofisaria
Asociada con anormalidades
De la secreción de prolactina.Clin Obst.Gin
1980 Vol 2:365-66
- 7,8,9,10,11,12 Dr. David F. Archer
Fisiología de prolactina. Clin Obst.Gin
1980 Vol 2: 321-329
- 13,16,20,21,22,23,24 Dr. Martín M. Quigley, Dr. A.F. Ha-
vey.
Valoración de Hiperprolactinemia:
Perfiles clínicos. Clin Obst.Gin
1980 Vol 2:333-339
- 17,18,19 Dr. Herber Wiese
Valoración Endocrina
De hiperprolactinemia. Clin Obst.Gin
1980 Vol 2:347-348

25 Dr. George J. Baylin, Dr. Isaac H. Pipkin
Tumores Hipofisarios
Productores de prolactina:
Diagnostico Radiológico. Clin Obst.Gin
1980 Vol 2: 385

26,27,28,29,30,31,32 Dr. Thomas C. Vanghn, Dr. Charles
B. Hammond.
Tumores hipofisarios
Productores de prolactina:
Terapéutica Médica. Clin Obst.Gin
1980 Vol 2: 403-408

2.- Prof. Victor Ruiz Velazco
I Simposio Internacional
Sobre
Hiperprolactinemia y Reproducción
México, D.F.: Sandoz México,1981,17-20