

11217  
36  
2ej



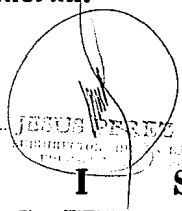
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

**PROLACTINA EN SUERO EN MUJERES  
CON ESTIMULACION OVARICA  
CON MENOTROPINA**

DR. SAMUEL KARCHMER K.  
DIRECTOR GENERAL  
PROFESOR TITULAR

DR. JESUS PEREZ SECURA  
DIRECTOR DE INVESTIGACIONES Y  
DESEMPEÑO



**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**  
P R E S E N T A :  
**DRA. LAURA GPE. ESCOBAR DEL BARCO**

TUTOR : ANTONIO ESPINOSA DE LOS MONTEROS



INPer

México, D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1991



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.

## I N D I C E

INTRODUCCION .....	1
GENERALIDADES .....	1
MATERIAL, METODOS Y RESULTADOS .....	43
DISCUSION .....	59
BIBLIOGRAFIA .....	62

---

Los matrimonios estériles han jugado un importante papel histórico, que han afectado al destino de naciones e imperios. La mayoría de las mujeres experimentan un fuerte deseo de tener hijos, y no tenerlos pueden resultar trágico para algunas, ocasionando infelicidad, discordancias matrimoniales y mala salud. Aún cuando la tendencia del mundo entero es el contrarrestar la explosión demográfica a través de múltiples procedimientos, en el campo de la esterilidad se trabaja arduamente, con la finalidad de ofrecer un mejor futuro a la pareja estéril, brindándoles la posibilidad de lograr un embarazo con un producto viable.

Sabemos que la esterilidad es un problema común, ya que el 10 a 20% de los matrimonios pueden presentarla. Es por esto que en los últimos 10 años la investigación básica y clínica, generada en el campo de la fisiología reproductiva y la esterilidad se ha incrementado enormemente.

A pesar de los notables avances terapéuticos que se han logrado durante las últimas décadas en el manejo de la pareja estéril, aún le es negada la fertilidad a un porcentaje elevado de parejas. Continúa siendo un desafío para la medicina reproductiva resolver favorablemente la esterilidad en un 40 a 50% de esta población, principalmente en problemas como: endometriosis, anovulación, oligoastenospermia, hostilidad cervical y esterilidad desconocida. El nacimiento de Louise Brown en Inglaterra en 1978 representó en el manejo de la pareja estéril el fin de una era y el inicio de

otra. Su nacimiento demostró que la práctica de la fertilización In Vitro y demás procedimientos que surgieron dejaron de ser "ciencia ficción", y se volvieron realidad. Esto motivó también el ímpetu de maximizar la eficiencia de procedimientos y uno de los capítulos en donde ha puesto bastante interés es en la inducción de la ovulación controlada en un intento de poder ofrecer a las pacientes mayores porcentajes de embarazos.

Dentro de los antecedentes bibliográficos de las personalidades que han contribuido a lo largo de la historia al beneficio de las parejas estériles encontramos los trabajos pioneros de Gemzell Dixfalusy y Tellingner, que en 1958 lograron purificar las gonadotropinas hipofisarias obtenidas de cadáveres y que en 1962 Donini y Lunenfeld, lograron simplificar su aplicación clínica al obtener comercialmente las gonadotropinas hipofisarias de la orina de mujeres postmenopáusicas.

En 1961 el doctor Robert Greenblat y cols. vinieron a dar una perspectiva terapéutica en la inducción de la ovulación con el advenimiento del citrato de clomifeno.

Quizá el fruto máspreciado de la década pasada fue la labor efectuada por 2 científicos que recibieron el premio Nobel en 1977 por el aislamiento de la hormona hipotalámica (GnRH). El Dr. Shally de la Universidad de Tulane y el Dr. Guillemin del Instituto Salk de California.

Los trabajos de Hodgen, Dizerega, Clark y Zeleznick en los mecanismo íntimos de las fases de reclutamiento, selección y

---

donancia ovular descritos en 1981. El síndrome del folículo luteinizado no roto por Jewelwicz. Los trabajos de investigación sobre la reacción acrosomal del espermatozoide y su "capacitación" desde Austin en 1951 hasta los trabajos de Yanagimachi, Iwamatsu y Chang de que el núcleo arcuato es el principal productor del GnRH, neurohormonas, neurotransmisores, endofrinas y encefalinas. Quizá el impacto mundial mas sobresaliente es el triunfo a los esfuerzos de los Drs. Edwards y Steptoe que en 1978 lograron llevar a término una gestación obtenida por fertilización In Vitro. En 1984 el Dr. Ricardo Ash y cols. publicaron con éxito el embarazo logrado por la transferencia de gametos masculinos y femeninos a la trompa de Falopio.

Todos estos avances han conmocionado a la humanidad y actualmente es una realidad lo que fue tan sólo fantasías en la mente de algunos investigadores.

## ESTERILIDAD

Algunos autores definen esterilidad como la incapacidad de lograr un embarazo después de un año de exposición sin el uso de anticonceptivos, otros amplían el término de exposición de 18 a 24 meses de coito regular (1). Gaja y cols. sostienen que el diagnóstico de esterilidad debe realizarse sólo cuando la etiología de la infertilidad se haya establecido que no se tenga la terapéutica adecuada para resolver el problema ajustando al concepto de escuelas sajonas (2). Puede ser absoluta y relativa, en caso de que alguna patología irremediable sea la causante de esterilidad será absoluta, y relativa cuando los factores etiológicos sean susceptibles de corregirse.

Puede ser también temporal o definitiva, voluntaria o involuntaria, dependiendo en estos casos de la utilización de métodos anticonceptivos. Existe esterilidad fisiológica la cual corresponde a una incapacidad temporal de la mujer para concebir por razones estrictamente fisiológicas como ocurre en la adolescencia, premenopausia, menopausia y lactancia. El grupo epidemiológico de la infertilidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la esterilidad en: primaria cuando la mujer no ha concebido a pesar de cohabitación y exposición al embarazo por un período de 2 años y secundaria cuando la mujer concibió con

anterioridad, pero que no logra posteriormente embarazarse a pesar de la exposición por un periodo también de 2 años; la mujer que se encuentra lactando, se debe calcular la exposición al embarazo desde el fin del periodo de la amenorrea de la lactancia (3).

En el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) se define la esterilidad como la incapacidad de una pareja para concebir después de un tiempo determinado de exposición de la mujer al embarazo y se clasifica en: primaria cuando la pareja nunca ha logrado un embarazo, y secundaria cuando se tiene el antecedente de uno o mas embarazos (4).

Dependiendo de la edad de la mujer es variable el tiempo que se estima necesario para iniciar el estudio de una pareja por esterilidad. Por lo tanto, si la mujer es menor de 25 el tiempo es de 2 años; entre los 25 a 30 es de un año y si es mayor de 35 años el tiempo estimado será de 6 meses.

#### EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIS-OVARIO

El ciclo menstrual se define como la expresión repetitiva de la operación del sistema o eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Esta expresión repetitiva manifestada en perfiles bien definidos de hormonas tanto de naturaleza protéica, como la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH) así como de hormonas de origen esteroidal como el estradiol y progesterona;



se traducen en cambios estructurales y funcionales de tejidos blancos en el tracto reproductivo.

Específicamente la función gonadal, en este caso la ovárica, y su microambiente multihormonal equilibrado folicular es regulado por la integración funcional del sistema nervioso central (SNC), entre las cuales comprenden al llamado sistema límbico y el hipotálamo, que ejercen acciones positivas o negativas sobre la función de la hipófisis.

En nuestro organismo existen dos sistemas de comunicación integral: el neural y el humoral, que según lo manifestado por el Dr. S. Yen da origen a una ciencia híbrida denominada neuroendocrinología. Existen dos sistemas neuroendócrinos bien definidos: el sistema magnocelular neurosecretor relacionado con la síntesis de las hormonas oxitocina y vasopresina, y el sistema parvicelular neurosecretor. Este sistema se encuentra alojado en el área hipotalámica basal media que contiene la mayoría de las neuronas neurosecretoras que comprenden este sistema.

El sistema parvicelular neurosecretor tiene dos componentes que están directamente involucrados en el fenómeno de la reproducción:

- a) en el sistema neural de la hormona liberadora de gonadotropinas
- b) el sistema neural tuberohipofisiario dopaminérgico.

---

Los cuerpos celulares de las neuronas del sistema neuronal del GnRH se encuentran localizados principalmente en el núcleo arcuato del Área hipotalámica basal media y también en el Área pre-óptica y la estria terminalis en el hipotálamo anterior.

El sistema neuronal GnRH y el sistema neural tuberohipofisiario dopaminérgico están modulados entre varios factores, por hormonas esteroidales que no poseen receptores específicos en estos sistemas. Dentro de éstos, los estrógenos ocupan especial lugar y se han localizado en el núcleo arcuato y ventromedial del Área hipotalámica basal media, en la región pre-óptica del hipotálamo anterior y en la amígdala, la estria terminalis y el hipocampo del sistema límbico. Su función es la de regular la liberación o inhibición de hormonas hipotalámicas principalmente GnRH.

Básicamente el sistema parvicelular neurosecretor regula la función de la adenohipófisis, el sistema adnohipofisiario comprende los siguientes elementos:

- la eminencia media
- el sistema portal
- el sistema aminérgico
- el sistema epióide

La eminencia media es el paso final común del control neurohormonal de la adenohipófisis y recibe o contiene a las neuronas del tracto tuberohipofisiario con sus hormonas

---

hipotalámicas, liberadoras o inhibitoras que drenarán sus productos en el sistema portal. Además contiene a células especializadas denominadas "tanacitos" que provienen del lumen del tercer ventrículo a la eminencia media y sirven como medio de transporte activo en ambas direcciones.

El sistema portal que se origina en la arteria hipofisiaria superior, rama de la carótida interna, que contiene las hormonas hipotalámicas más diferentes aminas biogénicas (adrenalina, serotonina, etc.) que ejercen control en la funcionalidad de la adenohipófisis.

El sistema aminérgico adenohipofisiario contiene receptores específicos pre y post-sinápticos, que pueden ser regulados por hormonas esteroidales o diferentes medicamentos, para diferentes aminas como catecolaminas (dopamina, adrenalina y noradrenalina), serotonina, acetilcolina y ácido gama-aminobutírico.

El sistema opioide contiene sustancias que se unen a receptores específicos para los mismos estos se derivan de un precursor común para varias hormonas, denominado proopiomelanocortin, del cual por diferentes divisiones en su estructura da lugar a las llamadas endorfinas que entre otras funciones regulan en forma negativa tónica y pulsátil del GnRH y en forma positiva a la prolactina (5.6).

Todos los conocimientos y conceptos mencionados previamente encuentran básicamente su génesis a finales de la década de los 60 y principios de los 70 en que se publica la estructura primaria del decapeptido GnRH y se inicia su síntesis. Entre 1970 y 1975 el Dr. E. Knobil y su grupo dan a conocer el patrón de secreción pulsátil de gonotropinas hipofisarias que corresponden también a un patrón pulsátil de GnRH. La característica pulsatilidad del GnRH es condición primaria para la correcta funcionalidad de la adenohipófisis con LH/FSH. Ya se hizo mención que GnRH es sintetizada y secretada por las neuronas neurosecretoras del núcleo arcuato del área hipotalámica basal media y que dentro de los principales mecanismos que regulan su secreción se encuentran el sistema opioide que ejerce una influencia negativa a través de las beta-endofrinas en el patrón pulsátil del GnRH y de la LH. Estos estudios han sido apoyados utilizando fármacos que compiten selectivamente por los receptores de opioides como naloxona. La administración de este fármaco induce un aumento en la secreción de LH y su acción es potencializada por las concentraciones aumentadas de estrógenos. Se mencionó además que el sistema catecolaminérgico influye también en el control de GnRH. Neuronas dopaminérgicas la bloquean y potencializan el efecto opioide de las beta-endofrinas, el sistema noradrenérgico a través de receptores adrenérgicos alfa la estimulan. No se descarta la

---

posibilidad de que los estrógenos a este nivel ejerzan también de una manera directa un mecanismo de acción negativo ya que su principal acción tanto de retroalimentación positiva como negativa es a nivel hipofisiario.

La administración pulsátil de GnRH produce un efecto de "impregnación" a nivel de los gonadotropos hipofisarios que incrementan el número de receptores para este deapéptido (fenómeno de "up-regulation") aumentando su síntesis y secreción, por el contrario, la administración de dosis elevadas o en forma continua de GnRH produce un fenómeno de desensibilización hipofisiaria con disminución del número de receptores hipofisarios para las gonadotropinas ("Down-regulation") que se traducirá en el bloqueo de la función gonadal (castración bioquímica). Este último efecto es también producido por los llamado "análogos" del GnRH. Además los estrógenos producen, a un lado de la modulación de la respuesta hipofisiaria el estímulo del GnRH, disminución en la amplitud pero aumento de la frecuencia del patrón pulsátil de LH, efecto que es potencializado por la progesterona en la fase folicular tardía o lútea temprana, mientras que la progesterona en la fase lútea media y tardía disminuye la frecuencia pero aumenta la intensidad del patrón pulsátil de LH.

El conocimiento de estos hechos ha permitido el uso del GnRH o de sus análogos en la aplicación clínica ya sea para inducir

ovulación o inhibirla. Ambos efectos dependerían de la cantidad administrada y su forma o método utilizado en su aplicación (7).

#### FOLICULOGENESIS, OOGENESIS-HORMOGENESIS

La liberación de las gonadotropinas (LH-FSH) son estimuladas por un factor hipotalámico de liberación secretado a nivel de la eminencia media principalmente, conocido como hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) o también llamado factor liberador de LH u hormona liberadora de LH (LHRH) o gonadoliberín: es de naturaleza peptídica (10 aminoácidos). Su producción es pulsátil durante el ciclo menstrual, estimulando a los gonadótropos para la secreción pulsátil también de LH y FSH. Los estrógenos liberados por el ovario actúan a nivel hipotalámico como regulador de la secreción de gonadotropinas por un mecanismo negativo. Como se ha visto existe una relación dinámica entre la glándula pituitaria y las hormonas gonadales que permite la naturaleza cíclica del proceso normal de reproducción.

Estos cambios hormonales se correlacionan en forma muy armónica con cambios morfológicos en el ovario, haciendo de la coordinación de este sistema uno de los eventos mas sobresalientes y admirables de la biología.

La mejor forma de describir el ciclo menstrual es dividiéndolo en 3 fases:

- 1) fase folicular
- 2) fase ovulatoria
- 3) fase lutea

### I.- FASE FOLICULAR

Durante esta fase, una secuencia de eventos asegura que el número adecuado de folículos este listo para la ovulación. En el ovario humano el resultado final de este desarrollo folicular es (generalmente) un folículo maduro.

Este proceso ocurre en el transcurso de 10 a 14 días y abarca los siguientes estados del folículo líder que está destinado a ovular.

- \* folículo primordial
- \* folículo preantral
- \* folículo antral
- \* folículo preovulatorio

#### I.A. FOLICULO PRIMORDIAL

Consiste de un oocito detenido en la fase de diploteno de la profase meiótica y que está rodeada de una simple capa de células de la granulosa.

Estos folículos nunca dejan de crecer hasta que se agotan en número. Crecen en todas las condiciones fisiológicas y no son interrumpidos por embarazo, ovulación o periodos de anovulación, en infancia y perimenopausia.

El número de folículos que empieza a crecer cada ciclo parece ser dependiente del número total de folículos residuales. (Si hay ooforectomía unilateral los folículos restantes se redistribuyen a través del tiempo). El mecanismo que aún no se conoce con exactitud es aquel que determina cual será el folículo dominante, pero se está cierto que esto ocurre en los primeros días del ciclo.

Los primeros cambios morfológicos que ocurren son, que las células de la granulosa se convierten en cuboidales en vez de escamosas (FSH). Y en que en la gran mayoría este crecimiento es liberado y rápidamente seguido de atresia.

El evento hormonal más importante en esta fase es un incremento en los niveles de FSH debido a una disminución de la esterodogénesis en la fase lutea, es decir, que el crecimiento folicular para el ciclo próximo se inicia en las etapas últimas del ciclo anterior.

#### I. B. FOLICULO PREANTRAL

Una vez iniciado el crecimiento, el folículo progresa al estado preantral y el oocito es recubierto por una membrana: zona pelúcida. Así mismo, las células de la granulosa proliferan. Este crecimiento si es dependiente de gonadotropinas.

Las células de la granulosa tienen la capacidad de producir las 3 clases de esteroides: estrógenos, andrógenos y progesterona (aunque las sesiones de producción de E2 es mucho mayor).



Un sistema enzimático, Aromatasa es el encargado de convertir andrógenos a estrógenos y parece ser el factor limitante de la producción ovárica de E2. Esta aromatización es inducida por FSH ya que las células de la granulosa tienen receptores para FSH, por la producción de ésta, también está limitada por el número de receptores (aproximadamente 1500 receptores por célula).

Además de inducir la aparición de receptores de LH y su desarrollo la FSH, se ha demostrado que induce receptores específicos de prolactina (PRL) en las células de la granulosa de la rata. La prolactina parece claramente que interfiere con la aromatización inducida por la FSH en esta especie. La PRL se encuentra en el líquido folicular, si bien las concentraciones decrecen progresivamente durante la foliculogénesis y son más bajas en el folículo preovulatorio. Además, las ultrasonografías seriadas en el ciclo de la mujer hiperprolactinemia inducida por menotropinas, han demostrado un descenso en el tamaño de los folículos más grandes además de una producción de esteroides disminuida (6).

La FSH conjuntamente con E2 (en forma sinérgica) ejercen una acción mitogénica sobre las células de la granulosa y estimulan el aumento de receptores para FSH. El rol de los andrógenos en la fase folicular temprana es complejo, y guarda un exacto equilibrio:

\* a bajos niveles de andrógenos ---- aromatización de E2 por FSH

\* a altos niveles de andrógenos --- se inhibe la aromataosa que convierte andrógenos E2.

Por lo que se deduce que el éxito del folículo depende de su habilidad para convertir un:

\* microambiente androgénico --- hacia un microambiente estrogénico.

#### I.C. FOLICULO ANTRAL

Debido al estímulo de E2 y FSH, el folículo acumula líquido entre las células de la granulosa.

La FSH hace que los estrógenos, sean la sustancia dominante en el líquido folicular, y la ausencia de FSH contrariamente hace que predominen los andrógenos en el líquido folicular.

La granulosa tiene receptores para FSH y la teca receptores para LH así pues, la teca en respuesta al estímulo de LH produce andrógenos y estos a su vez son aromatizados por la granulosa en respuesta al estímulo de FSH.

#### I.D. FOLICULO PREOVULATORIO

En esta etapa el folículo se vasculariza bastante, y reinicia la meiosis. Los títulos de E2 se incrementan en gran forma.

La LH actúa en sus receptores y promueve la luteinización del folículo para que produzca entonces progesterona, y se observa un

pico de progesterona, en la fase preovulatoria aproximadamente día 10.

La progesterona mejora el efecto estrogénico y asegura la total acción de la FSH en el folículo. Al mismo tiempo los folículos que no alcanzan la madurez suficiente se vuelven atrésicos y forman parte del estroma, pero conservan la capacidad de responder a la LH. Entonces la teca que produce andrógenos incrementa su producción y ocasiona un incremento del 15% androstendiona y 20% de testosterona en la fase preovulatoria, lo cual sirve para:

- estimular la libido
- estimular el proceso de atresia de los folículos

## II.- FASE OVULATORIA

La ovulación varía de mujer a mujer, pero aproximadamente ocurre entre 10 a 12 horas después (E2) del pico de LH o 24 a 36 horas después del pico de estradiol.

### OVULACION

El incremento de LH reinicia la meiosis en el oocito, la síntesis de progesterona y de prostaglandina. La progesterona aumenta la distensibilidad del folículo (pared) por lo que ocasiona un crecimiento rápido del folículo a esta fase. La progesterona mejora la actividad proteolítica de las enzimas que conjuntamente con las prostaglandinas digieren y rompen la pared del folículo.

Así mismo, se observa un incremento de FSH (a la mitad del ciclo) convierte plasminógeno en plasmina (proteolisis) y asegura suficientes receptores para LH en la fase lútea.

### III.- FASE LÚTEA

Las células de la granulosa aumentan de tamaño, se vacuolizan y se pigmentan de amarillo. Se vasculariza la granulosa y para el día 8 o 9 postovulación se encuentra el pico de progesterona.

Debido a que la síntesis de esteroides necesita lipoproteínas de baja densidad la vascularización de la granulosa es de suma importancia. El cuerpo lúteo se degenera rápidamente entre 9 y 11 días postovulación, y ésta es inevitable a menos que exista embarazo donde su vida es prolongada por la gonadotropina coriónica humana y lo mantiene hasta la semana 9a. o 10a. cuando se establece en forma adecuada la producción placentaria de esteroides (6).

### HIPERPROLACTINEMIA

Dentro del campo de los avances logrados hoy en día en el estudio de la hiperprolactinemia dependieron éstos de la contribución de estudios farmacológicos y bioquímicos realizados desde 1928, en que Striecker descubrió una sustancia lactogénica en hipófisis de la vaca la cual se demostró en 1945 que tenía una actividad lutotrópica (ASTWOOD), y cuya existencia indudable y sobre todo su papel dentro de la fisiología humana fue demostrada años más tarde

por Fasteels en 1962. Sin embargo, el verdadero salto se logró cuando la tecnología médica permitió la determinación de la prolactina en plasma humano (Fratz, 1970) y sobre todo cuando fue aislado por Friesen y Hwang en 1971, y su determinación por radioinmunoanálisis en ese mismo año por ese mismo autor y sus colaboradores. Sherwood establece sin lugar a dudas la existencia de prolactina como hormona hipofisiaria en el humano, hallazgo que culmina con el descubrimiento de la fórmula de la prolactina en 1977 por Shome y Parlow, con lo que se completó la identificación de esta hormona (8).

Los estudios realizados hace menos de una década sobre la naturaleza de la prolactina permitieron reconocerla como una hormona distinta a la somatotropina y demostraron que la hiperprolactinemia es el trastorno hipotálamo-hipofisiario más frecuente de la práctica clínica. En la mujer es causa de alteraciones menstruales, amenorrea, esterilidad, galactorrea y osteoporosis por hipoestrogenismo persistente.

La prolactina (PRL) humana es de naturaleza polipeptídica, con un peso molecular de 25,500 daltons, aislada e identificada en 1970 al igual que la hormona del crecimiento (GH). La PRL difiere de otras hormonas de la hipófisis anterior, como la corticotropina (ACTH), la tirotropina (TSH) y las gonadotropinas FSH y LH, porque carece de un órgano blanco periférico específico.

---

A nivel hipotalámico se reconocen dos factores reguladores de la secreción de PRL: Un factor liberador de PRL (PRF) y uno inhibidor (PIF). La TRH o factor liberador de tirotrópina es un potente estímulo para la liberación de PRL. Por el contrario, una gran cantidad de evidencias experimentales apoyan el concepto de que la dopamina (DA) es un PIF, y tal vez el de mayor importancia fisiológica. La DA es secretada por las neuronas tuberoinfundibulares del núcleo arqueado del hipotálamo, cuyas terminaciones en la eminencia media conforman el tracto tuberoinfundibular dopaminérgico (TIDA). En esta región neurohemática (NEUROHEMAL así descrita en inglés), la DA es secretada hacia los capilares del sistema portahipofisario y transportada hacia los lactotrófos hipofisarios donde inhibe en forma tónica la liberación de PRL. En base a esto resulta claro que una anomalía en la secreción de DA, su transporte e interacción con su específico en los lactotrófos, puede ocasionar una deficiencia en la inhibición de la PRL y como resultado producirse hiperprolactinemia. Las causas de la hiperprolactinemia pueden dividirse en cuatro anomalías básicas del control dopaminérgico de la secreción de PRL:

1. Deficiencia hipotalámica de DA. Algunos padecimientos hipotalámicos tales como tumoración, malformaciones arteriovenosas y procesos inflamatorios pueden ocasionar la disminución de la

síntesis o liberación de DA. Igualmente se sabe que ciertas drogas como la Alfametilodopa y la reserpina además de otros efectos, son capaces de depletar los depósitos centrales de DA.

2. Defectos de los mecanismos de transporte de DA. Se ha demostrado que la sección del tallo hipofisiario se acompaña de un transporte defectuoso de DA al lactotrópo. Se especula también que los tumores hipofisiarios (Micro y macroadenomas), pueden alterar la circulación normal de la hipófisis y de esta manera repercutir en los lactotrópos situados dentro o fuera del tumor.

3. Insensibilidad del lactotrópo a la DA. Se ha demostrado la presencia de receptores dopaminérgicos específicos en las células de algunos adenomas hipofisiarios humanos, no hay certeza de que estos receptores se encuentran intactos desde el punto de vista funcional. Thorner propone que la sensibilidad del receptor a la DA puede estar disminuida y explicar de esta forma la falta de respuesta ante el estímulo dopaminérgico endógeno aumentado. Sin embargo el mismo autor menciona que esta posibilidad realmente es probable si se toma en cuenta la obvia respuesta de los lactotrópos a la administración de agentes agonistas dopaminérgicos. Algunas drogas neuroactivas como las Fenotiazinas (Clpromazina), y las Butiferonas (Haloperidol), la Metadona y el Sulpiride actúan como agentes bloqueantes de los receptores dopaminérgicos. Estas drogas bloquean los efectos de la DA

endógena y por lo tanto liberan al lactótopo de su inhibición hipotalámica, esto resulta en hiperprolactinemia.

4.- Estimulación de los lactótopos. El hipotiroidismo, puede en algunos casos asociarse a la hiperprolactinemia: de manera que se propone que si el hipotiroidismo se acompaña de un aumento de la producción de TRH, este tripéptido actuando de PRF pudiera ser la responsable de la hiperprolactinemia.

Los estrógenos también actúan directamente estimulando los lactótopos y aumentando en esta forma la secreción de prolactina (8).

#### VALORES Y MEDICION DE LA PROLACTINA

En diferentes laboratorios las concentraciones de prolactina en adultos normales, hombres y mujeres son de 4 a 25 ng/ml.

Como la concentración normal de prolactina varía notablemente entre los distintos laboratorios, incluso aquellos que emplean reactivos idénticos, es muy importante que cada laboratorio establezca sus concentraciones normales, antes del inicio de cualquier aplicación clínica. En el adulto las concentraciones de prolactina son ligeras, pero significativamente más altas en la mujer que en el hombre. Se ha informado de pequeñas variaciones en las concentraciones durante el ciclo menstrual, con valores ligeramente más altos durante la fase luteínica que en la



folicular, y concentraciones mas altas durante la aparición de los niveles elevados de hormona luteinizante.

Ocurre incremento progresivo en la concentración sérica de prolactina (PRL) durante el embarazo, con valores máximos al término del orden de 35-600 ng/ml (con promedio aproximado de 200 ng/ml), son identificables concentraciones de PRL en el líquido amniótico hacia la semana 10 de gestación alcanzado un máximo entre la semana 15 a 20 (segundo trimestre) que después disminuye gradualmente al término (5).

Fuede descubrirse prolactina en la hipófisis fetal humana a las 10 semanas de gestación. Los niveles séricos fetales aumentan progresivamente a concentraciones de unos 200 ng/ml en el suero del recién nacido, disminuyendo a los niveles del adulto al mes de edad (5,9).

#### MEDICION

La prolactina puede ser medida por valoración inmunológica, fijación al receptor y biológica. En la actualidad la primera es la mas utilizada.

La radioinmunovaloración de PRL humana, como la de otras sustancias se basa en la competencia del ligando radiomarcado y no marcado para fijación al anticuerpo específico para el ligando. En la radioinmunovaloración para prolactina humana, son incubadas prolactina y prolactina marcada con isótopos radioactivos en

antisuero a PRL a una dilución que fija aproximadamente 50% de la prolactina radiomarcada en ausencia de hormona no marcada. A medida que se añaden cantidades de PRL no marcada, se fija menos prolactina marcada al antisuero, con lo cual disminuye la proporción entre la hormona fijada (PRL marcada ligada al antisuero) y hormona libre (hormona marcada no ligada al antisuero). Se obtiene entonces una curva estándar mediante representación gráfica del porcentaje de hormona fijada y hormona libre, o alguna relación matemática entre las dos contra la masa de hormona no marcada, se calcula entonces la cantidad de PRL en una muestra, por ejemplo de suero, con referencia a la curva estándar después de determinar la cantidad presente de PRL marcada ligada o libre, tras-incubación con antisuero y la muestra (9).

#### FISIOLOGIA DE LA PROLACTINA

PRL como una hormona distinta en animales fue identificada inicialmente como resultado de su capacidad para inducir secreción de leche en la coneja pseudogestante. Este efecto es la respuesta biológica que llevó a su descubrimiento y designación temprana con el término de hormona lactógena, como hormona hipofisiaria separada en la especie humana, la PRL fue identificada y aislada por vez primera en 1971, su aislamiento condujo a un método de radioinmunovaloración específica muy sensible y por medio de este instrumento diagnóstico han sido determinados y descritos en buen

número de informes los niveles de PRL en situaciones clínicas normales y anormales de la especie humana. Se han efectuado hasta la fecha una amplia variedad de estudios In Vitro e In Vivo en el hombre y animales de experimentación.

Las acciones de PRL sobre reproducción en la mujer son:

Años de menarquia	mamotrópica
	posiblemente luteolítica
Embarazo/líquido amniótico	
	función osmoreguladora
	maduración de agente tensoactivo en el pulmón
	posible papel en preeclampsia
Fuerperio	iniciación de la lactancia

El aspecto más importante de la fisiología de PRL es sin duda la indicación de la lactancia en los mamíferos. Tiene este informe por objeto revisar los efectos fisiológicos de la PRL al parecer más importantes en la reproducción humana utilizando experimentos apropiados en animales cuando se ha considerado necesario (9).

#### PROLACTINA Y DESARROLLO DE LA MAMA

Los niveles de prolactina antes de la menarquia en la mujer y de la pubertad en el hombre son equiparables y más bien bajos. Durante los años de pubertad y en asociación con los acontecimientos inherentes a la amenarquia y telarauia se elevan

los niveles de prolactina en el suero en el hombre y en la mujer. Los niveles medios en mujeres son significativamente mas altos que en el hombre, reflejando el incremento de la concentración de estrógenos en el suero.

PRL es una hormona lactógena que al parecer induce también estimulación mamotrópica cuando menos en el animal de experimentación. Su papel en el desarrollo pubertal normal en la mujer es tan solo teórico por el momento ya que no disponemos de datos para la especie humana en pro o en contra de su potencial mamotrópico. No se ha informado de deficiencia aislada de PRL en suero. Por otra parte según datos al respecto los niveles séricos de prolactina en varones puberales con ginecomastia unilateral o bilateral se hallan elevados. Se concibe desde luego que un efecto combinado de estrógeno y PRL sobre el tejido de esta glándula explique el desarrollo de la mama conocido como telarquía.

#### PROLACTINA Y CICLO MENSTRUAL

Durante la pubertad es sin duda evidente la divergencia entre los niveles medio de PRL sérica en mujeres comparados con los correspondientes al hombre. En los años menárquicos el nivel medio de PRL en el suero es explicado adecuadamente esta diferencia por el incremento relativo de estrógenos circulante en la mujer.

Las concentraciones séricas de PRL durante el ciclo menstrual son significativamente mas altas en la fase luteínica en comparación

con la preovulatoria del ciclo y todavía perdura la controversia respecto a la ocurrencia de una elevación máxima en la mitad del ciclo asociada con la oleada de hormona estimulante de los folículos (FSH) y la hormona luteinizante (LH) precisamente hacia la mitad del ciclo.

El papel de la prolactina en la función ovárica no es en modo alguno claro por el momento. Durante la fase preovulatoria del ciclo, los niveles de PRL no afectan al parecer el desarrollo folicular, la ovulación o ambas. En mujeres amenorréicas con niveles elevados de PRL en el suero que han recibido gonadotropinas menopausicas exógenas se ha comprobado crecimiento folicular normal y ovulación. También mujeres normales con hiperprolactinemia inducida farmacológicamente muestran una respuesta normal de estrógenos a las gonadotropinas exógenas. Por otra parte, la situación mas fisiológica, esto es, durante el puerperio en el cual los niveles de prolactina se hallan significativamente elevados la administración de gonadotropinas exógenas producen respuesta de estrógenos, por lo tanto, la falta de desarrollo folicular en mujeres hiperprolactinémicas es probablemente secundaria a alteraciones en la liberación pulsátil de hormona luteinizante por la administración intermitente de hormona liberadora de gonadotropina exógena (GnRH) ha culminado en

lo que parece ser ovulación y maduración folicular normal en una paciente con amenorrea hiperprolactinemia.

Se ha sugerido un papel potencial de PRL en la función luteínica de la información precedente relativa a mujeres hiperprolactinélicas tratadas con gonadotropina menopáusica y gonadotropina coriónica humana (hCG) para inducir ovulación cabe deducir que la función del cuerpo lúteo parece ser normal sin sostén endocrino adicional, y esta terapéutica ha sido asociada con embarazos. Un investigador que administró bromoergocriptina (Parlodel) intermitente durante 2 a 3 semanas a mujeres hiperprolactinélicas informó de función luteínica normal y embarazo una vez suprimida, después confirmada la presencia de ovulación. Estos datos indican que la PRL no ejerce efecto nocivo alguno sobre la función luteínica normal. Sin embargo se ha informado de progesterona sérica en el ciclo inmediatamente después de suprimir bromoergocriptina en mujeres con hiperprolactinemia. Ante tal resultado ha relacionado la reducción de que esta insuficiencia de la fase luteínica está ligada con el nivel de prolactina, aunque justo se reconoce que también puede reflejar alteraciones en los valores de la hormona foliculoestimulante de un efecto luteínico de prolactina.

En mujeres con tensión premenstrual o dolor mamario antes de la menstruación, se ha observado niveles de prolactina significativamente mas altos que los controles (9).

#### PROLACTINA Y FUNCION LUTEINICA

Después de una caída transitoria en el momento de la muerte del cuerpo luteo las concentraciones de progesterona aumentan de forma firme y continua durante el embarazo humano, para alcanzar una meseta entre las 34 semanas de gestación y el momento del parto. Los niveles de progesterona caen rápidamente en el periodo postparto pero declinan de forma mas gradual en la madre que lacta. En el tejido luteínico se encuentran lugares de recepción especificos para la prolactina pero el significado de estos permanece siendo oscuro. En tanto que la mayor parte de los investigadores no han encontrado unos cambios ciclicos claros en las concentraciones de PRL a lo largo del ciclo.

Otros han observado que los niveles luteínicos son ligeramente mas altos de los que se encuentran en fase folicular.

Si bien la PRL puede actuar como un agente luteotrópico importante en los mamíferos inferiores, la presencia de PRL no es capaz de influenciar la secreción de progesterona por las células luteínicas mantenidas en cultivo y tan solo estimula un aumento transitorio en la producción de progesterona en los tejidos obtenidos después del parto. Hay algunas evidencias de

---

experimentación In Vitro de que la PRL, en concentraciones fisiológicas puede jugar un papel permisivo o ligeramente trófico en el apoyo de la función lútea. La progesterona producida por las células de la granulosa humana mantenidas en cultivo se ve reducida en forma significativa cuando la PRL que está presente en el medio de cultivo se neutraliza con un antisuero específico.

La administración combinada de bromocriptina y estradiol es capaz de inducir la luteólisis en la mona, mientras que la misma dosis de cualquiera de los dos por separado carece de efecto.

Un efecto similar se ha demostrado en las mujeres. La adición de bromocriptina a lo largo del ciclo puede reducir la producción de progesterona en la fase lútea. Por el contrario, cuando está presente en concentraciones más elevadas la PRL puede inhibir la síntesis de progesterona. Sin embargo, ciclos menstruales ovulatorios inducidos mediante la inyección pulsátil de GnRH en monos con lesiones hipotalámicas muestran una fase lútea normal a pesar de las señaladas elevaciones circulantes en los niveles de PRL. Por ende, los efectos luteínicos asociados con la prolactinemia probablemente son el resultado de la interrupción de la secreción de GnRH y la alteración subsiguiente de la secreción de las gonadotropinas, más bien que de una acción directa sobre el ovario (6).



### EMBARAZO

Durante la gestación los niveles periféricos de PRL en el suero se elevan de manera progresiva en relación con la duración del embarazo. Como en el caso de los niveles postovulatorios de esta hormona, los cambios de la PRL sérica durante el embarazo pueden guardar relación directa con los niveles periféricos de estrógeno. Los estrógenos ejercen dos efectos sobre la hipófisis que resultan en un incremento en los niveles de PRL en el suero:

- 1) aumento de la liberación de prolactina hipofisiaria, principalmente por incremento del número de receptores de membrana, aunque no puede descartarse un efecto directo sobre la biosíntesis de esta hormona.

- 2) una hiperplasia fisiológica de los lactótrofos hipofisarios, que culmina en un incremento numérico de estas células.

Se ha observado una correlación entre los niveles periféricos de PRL en el suero y el número de lactótrofos hipofisarios en animales de experimentación, pero hasta la fecha no se ha comprobado en la especie humana.

No es en modo alguno claro hasta el presente el papel fisiológico del incremento de PRL en el embarazo si bien la información al respecto sugiere que su principal función sea en desarrollo de la diferenciación lobulillar alveolar de la mama. Los estrógenos tan

solo pueden promover la proliferación ductal y sinérgicamente con progesterona, inducir el desarrollo de los lobulillos de los alveolos, que como es sabido son las estructuras secretoras primarias de la mama. Al parecer es necesaria alguna PRL para este desarrollo alveolar. Durante el embarazo existe secreción mamaria (calostro), por el incremento de los niveles de estrógenos y progesterona actúan para inhibir la lactancia verdadera.

Ser investigado un posible papel de la prolactina como hormona osmoreguladora durante el embarazo. Los informes han sugerido también un papel en la preeclampsia, sin embargo no han sido observado ambos consistentes en los niveles de PRL sérica en número suficiente de sujetos para formular una conclusión positiva respecto a PRL y preeclampsia (9).

#### PROLACTINA Y EL FETO

La síntesis, almacenaje y secreción de PRL en la glándula pituitaria del feto humano se establece después de las 12 semanas de gestación.

En un embarazo a término se encuentran las concentraciones de PRL mas altas que en el suero materno, observándose una disminución de esta la primera semana de vida extrauterina. La fisiología del comportamiento de la PRL fetal aún no es bien conocida. Estudios experimentales sugieren que la PRL fetal probablemente participe en la osmoregulación renal y en la maduración pulmonar (5).

LIQUIDO\_ AMNIOTICO

El líquido amniótico contiene grandes cantidades de PRL y su concentración aumenta con la progresión del embarazo, si bien se desconoce su papel fisiológico en este líquido. Sin embargo, la observación experimental en el mono rhesus indica que puede estar relacionado en la transferencia de agua y electrolitos a través de las membranas amnióticas (5).

Grandes cantidades de PRL son secretadas por tejido desidual. Se ha observado que esta PRL In Vitro no se encuentra bajo el control dopaminérgico. Así mismo, diversos estudios proponen que esta PRL presenta acción inmunológica.

El aumento de PRL en el líquido amniótico se presenta a partir del segundo trimestre. La administración de bromocriptina durante el embarazo disminuyó los niveles de PRL materna y fetal pero no alteró su concentración en el líquido amniótico, hallazgo que indirectamente habla en pro de la evidencia In Vitro en el sentido de que la desidua es la fuente principal de prolactina para el líquido amniótico. Se ha postulado un posible papel de la PRL del líquido amniótico en la maduración del pulmón fetal, habiendo una relación de incremento de esta y la porción o relación lecitina/esfingomielina (5,9).

### PARTO

Los niveles de prolactina no cambian apreciablemente antes del comienzo del parto. Sin embargo, durante el mismo, se comprobó disminución de los valores en el suero materno que comienza 4 horas antes de la expulsión e inmediatamente después de la misma se elevaron, para disminuir de nuevo al cabo de 24 horas a los niveles encontrados en el puerperio. No se ha observado en este estudio correlación entre el descenso de los niveles de PRL y cambios en la estrona, estradiol, progesterona o cortisol (5).

### PUERPERIO

#### REPUESTA DE PROLACTINA

Tanto las mujeres que lactan como las que no lactan a su hijos muestran disminución gradual de los niveles basales de prolactina durante 3 a 4 semanas después que ocurre el parto. Los niveles elevados encontrado inmediatamente después del parto retornan a los niveles previos que se tenían antes al embarazo, hasta la 4a. semana del puerperio. En las mujeres que lactan se observa una elevación de PRL inducida por la succión la cual disminuye a medida que pasa el tiempo desde la fecha del parto, desapareciendo entre el 4o. y 6o. mes dependiendo siempre de la succión.

#### LACTOGENESIS PUERPERAL

El principal papel fisiológico de PRL es la iniciación y mantenimiento de la lactancia (lactogénesis), y ese efecto es el

único plenamente confirmado de PRL en la especie humana. La inhibición de PRL en el puerperio, con bromoergocriptina suprime la lactancia indicación bien palpable de la primacía de esta hormona para la lactogénesis. Galactopoesis es la producción ininterrumpida de leche, y PRL puede desempeñar un papel obligado en el mantenimiento de la lactancia. La producción de leche en la mujer que lacta es mantenida por la succión y por su extracción de la glándula después de que los niveles de PRL han llegado a los valores normales en ausencia de embarazo.

En el puerperio inmediato se elevan fisiológicamente los niveles de PRL mientras que disminuyen los niveles de estrógeno y progesterona. El tejido mamario que ha experimentado notable desarrollo durante el embarazo responde ahora a la PRL por la iniciación de secreción de leche. Para que ocurra lactancia normal, insulina, hidrocortisona y prolactina son los requerimientos endócrinos. Experimentos In Vitro relativos a la inducción de un mRNA específico para síntesis de caseína han revelado que estas hormonas producen los mas altos niveles de mRNA para tal síntesis.

Progesterona inhibe específicamente esta síntesis de mRNA In Vitro, en un grado que depende de la dosis. Desde el punto de vista clínico estrógeno y testosterona en combinación, o incluso estrógeno solo si se adminitra inmediatamente después del parto,

-----

puede inhibir transitoriamente la lactancia puerperal normal. Por otra parte, testosterona inhibe en forma competitiva la diferenciación normal del tejido primario, pero no existen datos que indiquen un efecto sobre el mRNA específico para caseína.

La PRL se haya unida en forma específica a la membrana del tejido mamario, y observaciones recientes indican translocación al interior de la membrana celular. Aunque sabemos que los esteroides se fijan a un receptor citosol específico, el cual se desplaza al núcleo e interactúa con DNA para iniciar la síntesis de mRNA mensajeros, se desconoce el mecanismo de la inducción de mRNA para hormonas proteínicas.

Los cambios ultraestructurales en la mama humana durante la lactancia han sido investigados con microscopio de luz y electrónico. En el curso de la lactancia aumentan los alveolos mamarios con presencia de nódulos hiperplásicos, y en los alveolos y conductos se aprecian nódulos de grasa y dilatación de las luces. El microscopio electrónico revela hiperplasia en el retículo endoplásmico y del aparato de Golgi dilatado que contiene un material granuloso en vesículas rodeadas por una membrana. Este material es secretado por la célula en la luz por un mecanismo de fusión y abertura, comprobándose además confluencia, incremento de las microvellosidades en los vértices de las células epiteliales. Estos cambios estructurales en la especie humana reflejan los

encontrados en la mama de la coneja pseudogestante después de la inyección intraductal de prolactina ovina. 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. Aunque el principal efecto del PRL en la mama es la inducción de lactancia, estudios recientes han demostrado que esta hormona es secretada también en la leche materna (9).

#### ESTROGENOS

El estrógeno significativamente promueve la síntesis y la secreción de la PRL por la pituitaria, este efecto parece ser dosis y duración dependiente. La administración farmacológica de estrógenos inducen un rápido aumento de liberación de PRL en la mujer postmenopáusica y en el hombre también, con su correspondiente supresión de LH y FSH séricos, el incremento de niveles de PRL durante la terapia estrogénica parece ser mantenida por un incremento en la amplitud pero no en la frecuencia de la secreción de PRL en 24 horas.

El mecanismo puede ser:

1) Efecto del estrógeno en el receptor nuclear de lactótopo lo que produce transcripción de genes, aumento de RNA mensajero y acumulación de prolactina.

2) Un efecto dopaminérgico de los estrógenos sobre la pituitaria produce una insensibilidad a la dopamina para inhibir la secreción de prolactina.

3) El estrógeno regula a los receptores de TSH sobre el lactótopo, permitiéndole una sensibilidad aumentada para la síntesis y la secreción de PRL (5).

#### PROGESTERONA

El efecto de la progesterona sobre el hipotálamo aún tiene su mecanismo desconocido, en lo que respecta a la secreción de PRL pero esta acción debe ser considerada. Debe tomarse en cuenta que el lactótopo es rico en receptores para estrógenos pero no para progesterona, en comparación con el gonadotropo que tiene receptores para ambos, esto es que ya sea por medio de la inducción de secreción de GnRH directamente por la progesterona, o en forma secundaria por los receptores estrogénicos que la misma progesterona induce, es el posible mecanismo por medio del cual la administración de progesterona seguida de administración de estrógenos así como en la fase lútea del ciclo menstrual se observa un aumento en la secreción de PRL (5).



Condiciones fisiológicas donde aumenta la prolactina:

Existen situaciones fisiológicas asociadas con un incremento de la secreción de PRL, entre otras tenemos el sueño, la dieta, el ejercicio y estrés.

INDUCCION DE OVULACION CON MENOTROPINAS

En el pasado, una mujer con disfunción ovulatoria, tenía pocas esperanzas de lograr un embarazo. Fue hasta 1966 cuando fueron publicados los primeros reportes de éxitos en la inducción de ovulación por Kistner y Greenblatt, mediante el uso de citrato de clomifeno (CC). En 1967 Kistner mejora las tasas ovulatorias agregando hormona gonadotropina coriónica (10). Finalmente en la década de los 60 aparecieron dos nuevos recursos terapéuticos que son la GnRH y la bromocriptina. Los estudios iniciales de la fisiología del GnRH mostraron que era capaz de inducir la liberación del oocito especialmente en mujeres que tuvieran folículos en diferentes etapas de maduración. Posteriormente, su aplicación para inducción de ovulación dió resultados variables hasta que se estableció el tratamiento de infusión pulsátil que libera "pulsos" de GnRH cada 2 a 3 horas durante las 24 horas. Este esquema de tratamiento es efectivo cuando la hipófisis es capaz de secretar FSH y LH.

La bromocriptina y la L-dopa son agonistas dopaminérgicos y son útiles en las pacientes que tienen anovulación asociada a

hiperprolactinemia, ya que la inhibición de la PRL se acompaña del restablecimiento de la función gonadotrópica si la hipófisis no está lesionada.

Así, en el momento actual, existe una gama de recursos terapéuticos que permiten seleccionar el tratamiento adecuado para cada paciente.

A pesar de lo anteriormente descrito, es aún motivo de múltiples publicaciones la búsqueda del conocimiento total del ciclo menstrual, la ovulación y lo más crucial, el logro de un embarazo.

#### SELECCION DE LA PACIENTES CANDIDATA A TRATAMIENTO CON GONADOTROPINAS HIPOFISIARIAS (HMG)

En términos generales su uso está indicado en aquellas pacientes con falta de gonadotropinas endógenas, en las que tienen ovarios capaces de responder con una foliculogénesis si hay un estímulo adecuado y cuando ha fallado la terapéutica con drogas capaces de inducir la secreción gonadótropa endógena (v.g. citrato de clomifeno). Aunque estas indicaciones generales son comprensibles y útiles, en 1976 la OMS, en un intento por estandarizar la utilización de gonadotropinas emitió una clasificación de causas y alternativas terapéuticas en amenorrea/anovulación y dentro de este grupo se encuentran las pacientes candidatas al uso de HMG.

Grupo 1.- falla de eje hipotálamo-hipofisiario. Pacientes con amenorrea y producción baja de estrógenos, con valores normales o

bajos de FSH y PRL y sin lesiones evidentes del Área hipotálamo-hipófisis.

Grupo II.- alteración hipotálamo-hipofisiaria en pacientes con disturbios variados del ciclo ovárico que incluyen influencia lutea, anovulación y amenorrea (baja producción de estrógenos y FSH normal o baja).

Grupo III.- falla ovárica primaria o secundaria.

Grupo IV.- pacientes en las que no se consigue inducir sangrados por privación tras la administración de estrógenos y progestágenos.

Grupo V.- pacientes con hiperprolactinemia y lesiones evidenciales en el Área hipotálamo-hipofisiario que comprometan la función de órganos adyacentes.

Grupo VI.- pacientes con hiperprolactinemia y lesiones evidentes en el Área hipotálamo-hipófisis.

Grupo VII.- mujeres con amenorrea por lesión evidente en el Área hipotálamo-hipofisiaria y valores normales o bajos de gonadotropinas, prolactina y estrógenos endógenos.

#### GONADOTROPINAS HIPOFISIARIAS MENOPAUSICAS HUMANAS

Durante los inicios de los años 50, se inició el interés por la purificación de las gonadotropinas humanas, a tal grado que se formó un club de la gonadotropina cuya primera reunión se celebró en 1954. A raíz de esto empezaron a surgir informes sobre su

purificación y utilización a nivel mundial. El primer embarazo logrado con gonadotropinas menopausicas humanas fue reportado en 1963 por Lunenfel. Ya antes Gezmel habia logrado ovulación y embarazo con hormonas gonadotrópicas extraidas de hipófisis de cadáveres humanos (11).

En 1964 Donini perfecciona la purificación de gonadotropinas obtenida de orina de mujeres menopáusicas. A partir de estos primeros hallazgos el uso de las gonadotropinas menopáusicas humanas ha sido motivo de múltiples investigaciones con el fin de estandarizar tratamientos.

**Farmacología:** estructuralmente son glucoproteínas con peso molecular aproximado de 30,000 daltons conteniendo un 20% de carbohidratos (Karchmer, S. (editor) Temas Selectos de Reproducción Humana 1989). Las gonadotropinas extraidas de la orina de mujeres menopáusicas, se obtiene como polvo liofilizado en ampolletas que contienen 750 UI de FSH y 75 UI de LH (Pergonal).

#### **INDICACIONES**

Síndrome anovulatorio crónico producido por: hipogonadismo hipogonadotrófico o normogonadotrófico pero refractaria al citrato de clomifen. Para programas FIV-TE (Fertilización In Vitro y Transferencia de Embriones) y GIFT (Transferencia Tubaria de Gametos). En algunos casos de fase lutea inadecuada e

hiperprolactinemia sus contraindicaciones son: falta de cooperación de la paciente, insuficiencia ovárica, vigilancia inadecuada, hiperprolactinemia sin tratamiento previo.

La selección de pacientes que son candidatas al HMG se basa en la clasificación de la OMS para el diagnóstico y tratamiento de la esterilidad ya mencionada anteriormente. Esta clasificación considera que los grupos I, II, VI, VII, son candidatos para el uso de menotropinas. Sabemos que los grupos I y II son los que mejores resultados tienen con este tipo de tratamiento, sobre todo el grupo I. Los grupos VI y VII tienen antes que este un tratamiento mas específico.

#### MECANISMOS DE ACCION

Las gonadotropinas menopáusicas humanas estimulan el desarrollo y maduración del folículo. Esto está demostrado por el aumento en los niveles de estradiol y del volúmen del folículo. Sin embargo se requiere de una inyección adicional de HCG con el fin de aumentar en forma brusca los niveles de LH; de otra manera no habría ovulación en la mayor parte de los casos (12).

#### ESQUEMAS TERAPEUTICOS

Para iniciar un tratamiento con HMG se deben descartar esterilidad por factor masculino, uterino y tuboperitoneal. Una base importante para el tratamiento es la individualización del mismo. La dosis puede variar de 2 a 8 ampolletas al día durante 5 a 12

días. Inicialmente se indican 150 UI de FSH y LH (2 ampolletas) diariamente hasta que el estradiol sérico está entre 500 y 1500 pg/ml; y en el volumen folicular medio por USG llega de 16 a 18 mm. (Shwartz M. Jewelwnicz R. "The use of gonadotropins for induction of ovulation" Fetal Steril. 1981:35:3) (13).

Si no existe reacción ovárica en los 5 días subsiguientes tiene que aumentarse la dosis de una ampolleta al día; si a pesar de esto no hubiese reacción, se incrementa con una mas al día. Cuando los niveles de estradiol se encuentran alrededor de 300 pg/ml y el folículo principal alcanza los 18 mm, se interrupe el tratamiento menotropina y se administra una sola dosis de HGC (10,000 U), 24 a 48 hrs. después del último tratamiento de HMG. Sólo si el número de folículos no es excesivo y los valores de estrógeno son menores de 2000 pg/ml.

#### COMPLICACIONES

Las complicaciones mas importantes son: síndrome de hiperestimulación ovárica, embarazo múltiple, aumento de abortos.

El síndrome de hiperestimulación ovárica es la complicación mas severa que ocurre durante el tratamiento con menotropinas. Se divide en leve, moderado y severo. El leve se caracteriza por leve molestia pélvica y un volumen del ovario no mayor de 5 cm. El moderado se caracteriza por un aumento de hasta 10 cm de diámetro del ovario, aumento de peso de 5kg, náuseas y vómito. En el

severo, el ovario aumenta más de 10 cm y puede existir ascitis, hidrotórax, hemoconcentración y oliguria.

El tratamiento de esta complicación es inespecífico, en casos de presentarse hiperestimulación severa la paciente tendrá que ser hospitalizada.

#### Eficacia del tratamiento

La tasa de embarazos por ciclo se encuentra alrededor del 16% (14), de acuerdo al análisis de varios estudios en donde en más de 15,000 ciclos la tasa de embarazo fue de 44% hasta un 80%.

En un estudio realizado en el INPer se reporta una tasa de 70.8% de ovulación logrando el embarazo en el 34.1% de los casos (15).

Con respecto a otros resultados reportados por la literatura, la incidencia de hiperestimulación es del 1 al 5% (INPer 3%). El embarazo múltiple se encuentra en un 26% de los casos reportados (INPer 21.4%) y el porcentaje de abortos se encuentra en un 30.2% de los casos (INPer 35.7%).

#### HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINA

La indicación para el uso de GnRH son las pacientes con amenorrea hipogonadal hipotalámica. Se administra con bomba programable de inyección, y se puede administrar por vía subcutánea o intravenosa. El intervalo de pulsos en varios estudios son entre 60 y 120 minutos, la dosificación se basa en la respuesta individual, se han reportado dosis de 5 a 10 microgramos por pulso como eficaces

---

para el tratamiento. Cuando no existe reacción adecuada puede aumentarse la dosis hasta 20 microgramos por pulso. Los porcentajes de embarazo reportados en la literatura oscilan entre el 1 y el 13%. Estos resultados dependen en gran parte de la patología productora de esterilidad. Una ventaja de este tratamiento es la seguridad que brinda a la paciente con respecto a complicaciones como el síndrome de hiperestimulación ovárica, dado que existen mecanismos de control endógeno para la producción de gonadotropinas.



---

Existen reportes en la literatura, en donde se ha observado que la prolactina produce un efecto inhibitorio sobre la FSH por estimulación de la actividad de la aromatización y la biosíntesis de estrógenos en las células de la granulosa. Se han encontrado en diferentes estudios elevaciones transitorias de los niveles de prolactina en la fase folicular tardía, tanto en el ciclo menstrual natural como en el que se lleva a cabo posterior a la estimulación, correlacionándolo en algunos de ellos, con elevación de estrógenos. Sobre este tema se ha escrito muy poco; se encuentra en la literatura en donde existe controversia con respecto a la relación causa efecto, entre la hiperprolactinemia transitoria secundaria al uso de menotropinas y el resultado adverso en el éxito del programa de fertilización asistida.

Los programas de fertilización asistida en el INPer son de reciente formación y estudio, esta organización se encuentra constituida por un grupo complejo de subespecialistas dentro del área que corresponde a biología de la reproducción. Para lograr el éxito del programa se han estudiado diferentes puntos, con el objeto de mejorar y actualizar la preparación de las pacientes del programa, uno de los campos poco estudiados.

En la presente revisión se estudiaron 97 pacientes del programa GIFT y FIV-TE dentro del INPer, en un periodo de 6 meses

comprendido entre el 10. de Febrero y el 31 de Julio de 1971; se valoró la presencia de hiperprolactinemia secundaria a la administración de menotropinas y la correlación en el crecimiento y desarrollo de los folículos y oocitos.

Todas las pacientes incluidas en este estudio contaban con antecedente de esterilidad, pacientes ovulatorias, sin patología que desarrollara hiperprolactinemia antes de la estimulación con menotropinas y normoprolactinémicas. Se excluyeron las pacientes no ovulatorias, con tratamientos previos a base de hormonales, pacientes portadoras de patología base que desencadenara hiperprolactinemia, pacientes que llegaron a quirófano y que fueran canceladas.

Las pacientes recibieron como tratamiento para inducción de ovulación:

FSH pura ----- días 3, 4, y 5 del ciclo (150 U/día)

FSH + LH ----- del 3o. al 8o. día del ciclo (150 U/día)

FSH - LH ----- del 9o. día hasta la captura (150 U o más dependiendo de valores de E2 y tamaño folicular.

h.C.G. ----- 10,000 U +/- 32 horas antes de la captura

ANALAGOS: 1 mg de ácido de Leuprolide, subcutánea del día 10. hasta la aplicación de hCG.

Las pacientes tuvieron un control de los niveles de FSH, LH, E2 y prolactina el día 3 del ciclo; después tuvieron un seguimiento de

---

prolactina y E2 a partir del día 8. Se le administró a las pacientes HCG cuando se observaba un desarrollo folicular de 2 o más de ellos, por arriba de 20 mm o bien E2 por arriba de 700 pgm/ml.

Se consideró como día 0, el de la aplicación del hCG.

Para uniformar el material, se analizaron solamente aquellas pacientes que contaron con PRL y E2 los días -2, -1, 0 +1.

Se analizaron las prolactinas aisladas, la suma de PRL; la relación E2/PRL, el patrón de producción de prolactina por medio de una análisis de regresión lineal contra el número de oocitos, su madurez y en pacientes del FIV-TE contra el índice de fertilización.

Se agruparon en total 97 pacientes de las cuales se excluyeron 47 por no reunir los criterios de inclusión (descritos anteriormente) o por falta de respuesta hormonal a los inductores de ovulación.

Se estudiaron en total 50 pacientes, 33 de ellas (66%), que correspondían al programa FIV-TE y las 17 restantes (34%) al programa de GIFT. (Tabla 1)

La edad promedio fue de 32.6 con un rango de 27 a 38 años (Tabla 2); 25 pacientes presentaban esterilidad primaria (50%), y 25 de ellas (25%) esterilidad secundaria. Con promedio de evolución de 6.9 años en total, siendo un promedio de 6.1 para las pacientes del FIV-TE y de 7.3 para las del GIFT (Tabla 3). Dentro de los

factores de esterilidad se encontró que 46 pacientes (92%) correspondía al factor tuboperitoneal (Tabla 4), de estas pacientes 32 (71%) correspondía a endometriosis en diferentes grados; y el resto por otras causas (14 pacientes) que correspondían a un 29% (antecedente de apendicectomías completadas, oclusión tubaria bilateral, enfermedad inflamatoria pélvica, salpingooforectomías, y cirugías ginecológicas). (Tabla 5). Cuatro pacientes (8%) presentaron factor no específico.

Dentro de los antecedentes personales patológicos 40 pacientes (80%) contaban con cirugías abdominales previas.

Treinta y un pacientes (62%), con antecedente de cirugía ginecológica u obstétrica. Veintiocho pacientes (56%) con antecedente de una o más laparoscopias diagnósticas (Tabla 5).

En lo que correspondía a los antecedentes gineco-obstétricos:

Menarca entre los 10 y 15 años con un promedio de 12.7 años.

Ritmo regular (100%) 50 pacientes; promedio de 25 - 30 x 5 días.

Inicio de vida sexual activa entre 15 y 29 años, promedio global de 21 años.

El índice de masa corporal total fue un promedio de 23.13; las pacientes del GIFT presentaron en promedio 22.72 y las de FIV-TE 24.15 (Tabla 6) (talla 2m./peso en kg).

Cuarenta y cuatro pacientes (88%) recibieron inductores de ovulación por medio de menotropinas (FSH, FSH-LH, hCG) y el resto

(6 pacintes - 12%) se utilizó además análogos de GnRH. (Tabla 7). Al analizar los resultados de prolactina seriada se encontró que 46 pacientes (92%) presentó cifras mayores de 25 ngrm/ml (hiperprolactinemia) de 1 a 4 determinaciones los días -2, -1, 0, +1 (Tabla 8), teniendo como total 184 determinaciones de prolactina de las cuales 139 (75%) presentaron hiperprolactinemia. Los resultados en los niveles de prolactina en los días estudiados fueron:

	DIA -2	DIA -1	DIA 0	DIA +1
Número de Pacientes	48	50	50	50
Promedio	30	40	39	53
Desviación Estándar	24	32	26	33
Mínima	1	6	5	6
Máxima	115	207	110	145

\* NOTA : 2 pacientes no tuvieron prolactina el día -2 por estimulación temprana.

Los niveles de E2 encontrados fueron:

	DIA -2	DIA -1	DIA 0	DIA +1
Número de Pacientes	48	50	50	50
Promedio	849	1267	1730	2080
Desviación Estándar	646	904	924	1067
Mínima	70	20	20	110
Máxima	3300	3600	3600	3600

Los resultados de PRL en pacientes del GIFT y FIV-TE:

	N	DIA -2	DIA -1	DIA 0	DIA +1
Canceladas *	4	42	28.5	22	35.2
GIFT	13	27	33.7	32	49.7
FIV-TE	23	30	40.3	44.6	56.7
FIV-TE sin transferencia	8	31.5	57.7	42.7	58.1

Los resultados de E2 en pacientes del GIFT y FIV-TE fueron:

	N	DIA -2	DIA -1	DIA 0	DIA +1
Canceladas *	4	750	772.5	767.5	912.5
GIFT	13	614	1040	1909	2179
FIV-TE	23	1000.8	1522.9	1893	2326
FIV-TE sin transferencia	8	848.7	1146	1406	1569

\* Pacientes que no presentaron ovocitos en el momento de la captura.

Los resultados de la captura de ovocitos fue:

	TOTAL OVOCITOS	TASA DE FERTILIZACION (%)	TASA DE SEGMENTACION (%)
Número de Pacientes	50	30	26
Promedio	5.02	55.4	80
Desviación Estándar	3.3	38.5	28.1
Mínima	0	0	0
Máxima	12	1	1

En el análisis de los resultados globales no hubo una diferencia al comparar los niveles de PRL, bien sea, en forma aislada, en días -2, -1, 0 y +1, o bien, la suma de PRL de los 4 días contra los niveles de E2, peso, edad, casusas de esterilidad, GIFT o FIV-TE, administración de análogos de GnRH, números de oocitos, tasa de fertilización y segmentación.

Se confirmó la relación E2/PRL, que en condiciones normales es de alrededor de 20 (+/- 300 pgr/ml de E2 / +/- 15 ngr/ml de PRL) contra los otros parámetros no encontrando diferenciación en relación  $< 20$  ó  $> 20$ , de acuerdo al comportamiento de E2 y de PRL; por lo tanto, de la relación E2/PRL en los días estudiados se observaron patrones de aumento o descenso de dicha relación. Entre E2/PRL  $< 20$ , 7 mujeres tuvieron patrones de aumento y 3 de

---

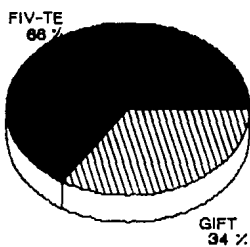
descenso, en tanto que con relación de  $E2/PRL > 20$ , 10 mujeres tuvieron patrones de aumento y 30 de disminución. Al comparar en forma aislada cada uno de los patrones contra las variables ya señaladas, tampoco se observaron diferencias significativas.

En forma general el 96% de las pacientes tuvieron hiperprolactinemia (definida como prolactina  $> 25$ ). De las 184 determinaciones de prolactina 75.5% fueron hiperprolactinemia.



**PACIENTES ESTUDIADAS**

(%)

**TABLA 1**

## EDAD DE LA PACIENTE

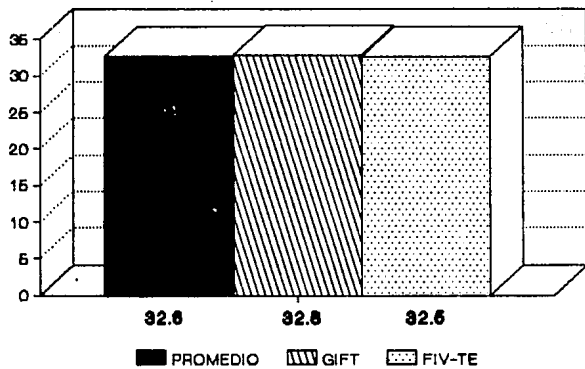


TABLA 2

## TIEMPO DE EVOLUCION DE ESTERILIDAD

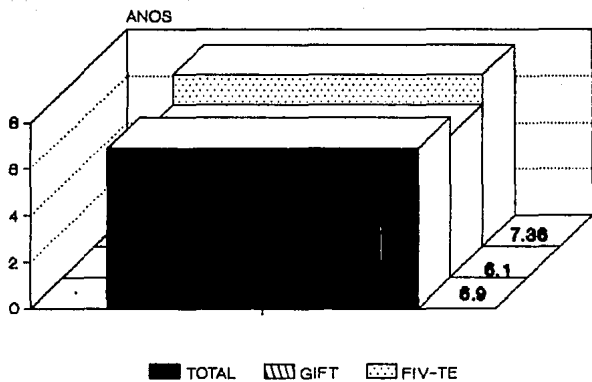
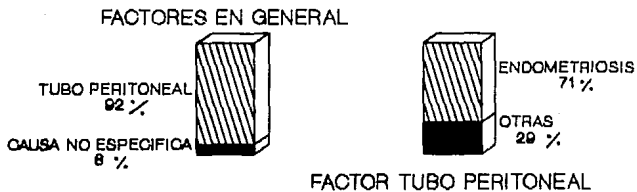


TABLA 3

**FACTOR DE ESTERILIDAD**

(%)

**TABLA 4**

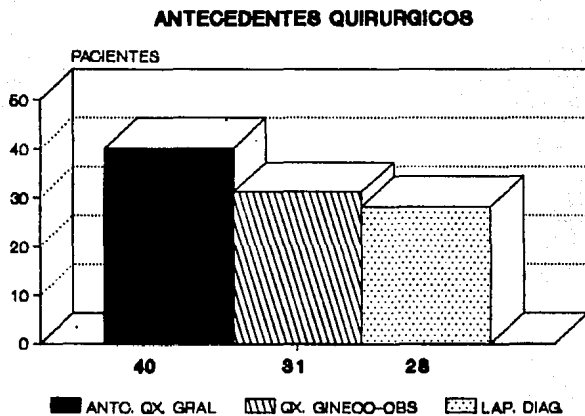


TABLA 5

## INDICE DE MASA CORPORAL

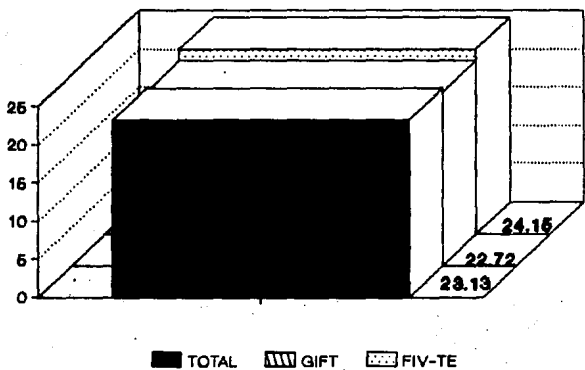


TABLA 6

## TRATAMIENTO DURANTE EL PROGRAMA

(-/-)

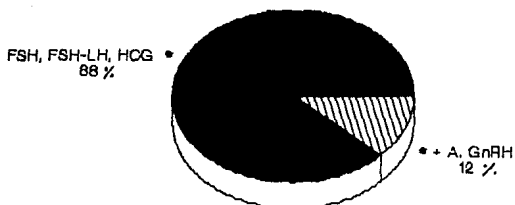


TABLA 7

### HIPERPROLACTINEMIA SECUNDARIO A TRATAMIENTO DE MENOTROPINAS

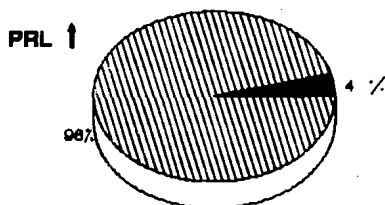


TABLA 6



ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Existen reportes en la literatura, en donde se han observado que la prolactina produce un efecto inhibitorio sobre la FSH, por la estimulación de la actividad de la aromatización y la biosíntesis de estrógenos en las células de la granulosa (16).

Así mismo se han encontrado en diferentes estudios elevaciones de prolactina en fase folicular tardía; como lo menciona Tippet y Healy (17,18) que encontraron hiperprolactinemia durante la inducción de ovulación en sus pacientes estudiadas, correlacionándolo con elevación de estrógenos, Sudik y Diamond (19,20) encuentran la misma situación en sus estudios, tratando la hiperprolactinemia con bromocriptina, obteniendo buenas tasas de embarazos, relacionando el aumento de E2 con un mayor desarrollo folicular.

Sobre este tema se ha escrito muy poco, por lo que existen controversias con respecto a la relación causa efecto entre la hiperprolactinemia transitoria secundaria al uso de menotropinas como inductores de ovulación en los programas de fertilización In Vitro, y el resultado adverso en el éxito de la fertilización, al presentar un efecto de deterioro en el desarrollo folicular.

Reinthaller y cols., en un estudio realizado en pacientes tratadas con inductores de ovulación; encontraron también la presencia de hiperprolactinemia en humanos (21); así mismo lo reporta Collins y cols. (22) en un estudio en monas, concluyendo ambos autores que

el efecto de la hiperprolactinemia durante el ciclo de estimulación, interviene en la calidad del desarrollo y número folicular afectando secundariamente a la fertilización por lo que es necesario utilizar bromocriptina para evitar tal efecto.

Sin embargo, otros autores refieren en sus estudios haber encontrado hiperprolactinemia sin repercusión alguna en el crecimiento folicular.

Pattinson (23) reporta una tasa de fertilización buena, concluyendo que no existe repercusión ante la hiperprolactinemia; obteniendo 24 embarazos en 87 ciclos de tratamiento.

Gonen, en un grupo de 53 pacientes estériles bajo tratamiento con inductores de ovulación las cuales presentaron hiperprolactinemia transitoria durante el tratamiento después de la aplicación de hCG encontrando PRL  $> 29.5$  pgr/ml y E2 de  $4822 \pm 287$  pmol/l con una tasa de fertilización de  $72 \pm 4\%$  y con un número de oocitos capturados de  $4.2 \pm 0.3$ . Se compararon con grupos controles (normoprolactinélicas) no encontrando diferencias en las tasas de fertilización o en el número de oocitos capturados (24). Los mismos resultados obtuvieron Hofmann y Forman en trabajos similares (25,26) mencionando además que la cirugía o la anestesia pudieran estar relacionados como responsables de la hiperprolactinemia.

---

En nuestra serie no se compararon los resultados contra el número de embarazos ya que los programas de fertilización asistida en el INPer son de reciente formación y estudio, encontrándose una baja tasa de embarazo, por tal motivo se comparó los niveles de hiperprolactinemia contra la tasa de fertilización; observando que no existen diferencias, en cambio si se detectó hiperprolactinemia como se ha demostrado en otros reportes. Probablemente esta hiperprolactinemia es debido al resultado de la elevación de E2, pero en nuestro estudio no se encontró significación alguna.

Probablemente la hiperprolactinemia brusca no se refleje en el número de oocitos y la tasa de fertilización, en cambio en la hiperprolactinemia crónica pudiera existir repercusión sobre ellos.

Con respecto al uso de bromocriptina en estos casos creemos que se debe tener mayor experiencia para su administración empleándolos únicamente cuando se cuenta con una buena tasa de embarazos.

- 
- 1.- Verduzco G. Esterilidad conyugal. Ed. Limusa. 1987
  - 2.- Gaja D., Alonso R., Sojo I., Algunas patologías endócrinas asociadas frecuentemente a esterilidad. Ginec Obstet Mex 1987; 55:91-97
  - 3.- Schwartz M., Jewelwcz R. The use of gonadotropins for induction of ovulation. Fertil Steril; 35; 1981:3-12
  - 4.- Subdirección General Médica. Normas y procedimientos en obstetricia y ginecología INPer 1990
  - 5.- Yen S., Jaffe R., Reproductive Endocrinology W.B. Sanders Co. 3a. Edición; 1991
  - 6.- Speroff L., Glass R.H., Kase N.G. Clinical Gynecologic Endocrinology and infertility, 4th. edition 1988
  - 7.- Hernández A.S. Simposio sobre manejo de esterilidad Monterrey Nuevo León. Pag 21
  - 8.- Alba V. Prolactina y reproducción Tesis recepcional. Inper 1985

- 
- 9.- Clinicas Obstétricas y Ginecológicas Prolactina y tumores hipofisiarios productores de prolactina. Vol 2; 1980: 311-330
- 10.- Kably A., Maya, Aspectos básicos de la esterilidad: anovulación Rev. Perinatol, Vol 4 No. 1, 1989:22
- 11.- Insler V., Lunenfeld B., Infertilidad en el hombre y la mujer. Ed. Panamericana, Buenos Aires, 1988
- 12.- Messinis I., y cols. The importance of human chorionic gonadotropin support of the corpus luteum during human gonadotropin therapy in women with anovulatory infertility. Fertil Steril 1988; 50:31
- 13.- Schartz M. Jewelewicz R. The use of gonadotropin for induction of ovulation. Fertil Steril 1981; 35:3
- 14.- Karchmer S. (editor) Temas Selectos en reproducción humana. 1989
- 15.- Cucaro R., Inducción de la ovulación con gonadotropinas humanas menopáusicas. Experiencia institucional. Tesis recepcional INPer 1990

---

16.- Hummel W.P., Clark, Talbert L. Transient hiperprolactinemia during cycle stimulation and its influence on oocyte retrieval and fertilization rate. Fertil Steril; 1990 APR; 53 (4): 677-681

17.- Tippet P., Simm, Rifka and Falk Luteal phase hiperprolactinemia during ovulation induction with human menopausal gonadotropins: incidence, recurrence and effect on pregnancy rates. Obstet Gynecol Vol 73, No. 4; Abril 1989; 613

18.- HealyDavis, Burger H.; Serum follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone and prolactin during induction of ovulation with exogenous gonadotropin. Journal of clinical endocrinology and metabolism. Vol 56 No. 3; 1983:474

19.-Sudik R., Fliess F., Kunkel S., Hormone profile and follicle development in ovarian stimulation treatment for in vitro fertilization. II prolactin stimulation treatment profile. Zentra Gynacol; 1989; 11(9); 567-580

20.- Diamond Michel, Buchholz T. Boyers S. et al, Super high estradiol response to gonadotropin stimulation in patients undergoing in vitro fertilization Journal of in vitro fertilization and embryo transfer 1989; vol. 6 no. 2: 81

---

21.- Reinthaller Alexander, Bielmayer C., Dieutinger J., Csaicsich P.; Transient hyperprolactinemia during cycle stimulation: influence on the endocrine response and fertilitation rate of human oocytes and effects of bromocriptine treatment. Fertil Steril vol. 49, no.3; march 1988:432

22.- Collins R., Williams R., Hodgen G.; Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin induced ovarian hiperstimulation with transient hiperprolactinemia; seroidogenesis enhanced during bromocriptine therapy in monkeys. Journal of bromocriptine therapy and metabolism. vol. 59, no. 4 1984:727

23.- Pattinson HA, Taylor P. Fleetham J., Servis S.; Transient hiperprolactinemia has no effect on endocrine response and outcome in in vitro fertilitation (IVF). J. in vitro fert embryo transt; 1990 April 7(2):89

24.- Gonen Y. Casper R.; The influence of transient hyperprolactinemia on hormonal parameters, oocyte recovery, and fertilitation rates in in vitro fertilitation. J. In Vitro Fert Embryo Transt; 1989 June; 6(3):153

---

25.- Hofmann G., Denis A., Scott R., Muasher S.; The incidence of transient hiperprolactinemia in gonadotropin stimulated cycles for In Vitro fertilitation and its effect on pregnancy outcome. Fertil Steryl, vol. 52, no. 4; october 1989:622

26.- Folman R., Fisher R., Edwards G., Walters E.; The influence of transient hyperprolactinemia on in vitro fertilitation in humans. Journal of clinical endocrinology and metabolism, vol 60, no. 3; 1985:57