



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

PATRON DE SECRECION DE PROLACTINA EN MUJERES CON GALACTORREA NORMOPROLACTINEMICA

DR. SAMUEL KALIN DIRECTOR GENERAL

DR. ARMANDO ALVARADO DURAN PROFESOR TITULAR

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE : ESPECIALISTA EN BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

P R E S E N T A : DR. ARMANDO JUAREZ BENGUA

TUTOR: DR. CARLOS VILLANUEVA DIAZ



MEXICO, D. F.

1992

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

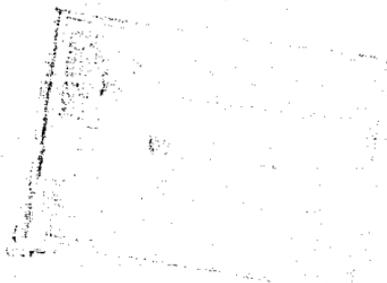
### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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
ANTECEDENTES	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
HIPOTESIS	10
PACIENTES Y METODOS	10
RESULTADOS	14
DISCUSION	21
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFIA	28



## ANTECEDENTES

La prolactina es una hormona proteica que contiene 198 aminoácidos con peso molecular de 22000 daltons. Hasta 1970 fue posible su aislamiento y posteriormente se estableció que el gen que la codifica se localiza en el cromosoma seis(8). Esta hormona adquiere forma globular y, aunque única en su estructura primaria, presenta agregados moleculares heterogéneos tanto en plasma humano como en hipófisis que varían en su relación de inmunoadividad y bioactividad. Una de estas variantes es la llamada prolactina pequeña que corresponde a la hormona monomérica; tiene alta afinidad por el receptor, bioactividad e inmunoadividad completas. Otra es la forma glucosilada cuyo peso molecular es de 25 000 daltons, que a su vez existe en dos formas que difieren en las unidades de carbohidrato: la prolactina G1 y la prolactina G2, ambas con inmunoreactividad reducida, pero la primera teniendo solamente una cuarta parte de la actividad de la prolactina G2. Otra forma descrita es la prolactina "grande" que tiene un peso molecular de 50 000 daltons y consiste en una mezcla de formas dimeras y trimeras de prolactina glicosilada. Finalmente, la prolactina "grande grande" tiene un peso molecular de 100000 daltons y representa posiblemente prolactina glucosilada acoplada covalentemente con inmunoglobulina (24)

La síntesis y secreción de la prolactina se lleva a cabo en células hipofisarias denominadas lactotrofos. En hipófisis humanas los lactotrofos constituyen 40 a 50 por ciento de la población celular total, principalmente en la parte posterior y lateral de la adenohipófisis. El contenido de prolactina en la hipófisis es relativamente bajo, aproximadamente 135 microgramos (24) El proceso de síntesis y liberación de prolactina hipofisaria está bajo un sistema regulador hipotalámico complejo que comprende tanto factores liberadores como factores inhibidores. A nivel hipofisario es regulada por mecanismos autocrinos y paracrinos. Hormonas periféricas, tales como estrógenos, hormonas tiroideas y glucocorticoides son potentes moduladores de síntesis y liberación. La inhibición está controlada por estímulos transmitidos desde el hipotálamo entre los que destaca el dado por la dopamina. Un incremento en la secreción de prolactina por el lactotrofo induce la liberación de dopamina, que a su vez inhibe la secreción de prolactina. Hay evidencia de este sistema autorregulador tanto in vitro como in vivo. La autorregulación de prolactina sobre su liberación es mediada por sus receptores en la eminencia media que estimulan la liberación de dopamina. El principal sitio de inactivación de dopamina es el receptor de membrana en el lactotrofo blanco (24).

Al comenzar la pubertad los niveles séricos de prolactina aumentan significativamente hasta alcanzar los niveles de adultos. Esto solamente ocurre en las mujeres, dado que los varones no presentan este incremento (9). Aunque se ha mencionado que las concentraciones de prolactina generalmente decrecen después de la menopausia(9), este fenómeno no ha sido consistentemente observado (16).

La liberación de prolactina se lleva a cabo en pulsos de amplitud variable que se sobreponen a una secreción basal continua. La mayor concentración de prolactina plasmática aparece durante el sueño nocturno. El incremento comienza poco después de iniciar el sueño, entre 10 y 60 minutos, con una serie de 3 a 8 pulsos secretorios, alcanzando una concentración plasmática elevada que persiste durante las restantes horas de sueño. En la primera hora después de despertar la concentración de prolactina plasmática cae rápidamente apareciendo la menor concentración entre las 9 y las 23 horas. Este ciclo diurno de prolactina está presente en niños y adultos (24). En mujeres normales ovulatorias se ha detectado una vida media sérica para la prolactina de 43 minutos, con límites entre 37 y 59 minutos, varias veces mayor que el tiempo medio que sigue a la hipofisectomía que es de 15 minutos. lo que apoya que la liberación episódica está sobreimpuesta a una secreción continua. El tiempo entre el nadir y el pico es de 15 a 75 minutos (5). Hay una relación de incremento de prolactina bioactiva pequeña a la

forma glucosilada liberada durante el sueño. El significado fisiológico de un ritmo diurno de secreción permanece por definirse. Debido a la heterogeneidad de la prolactina circulante, se necesitan más estudios para establecer las tasas de desaparición de las diferentes formas de prolactina plasmática en humanos (24).

Existen controversias sobre la variación en los niveles de prolactina a lo largo del ciclo sexual femenino. Es importante mencionar que se ha demostrado poca variación reproducible en la concentración de prolactina a través del ciclo menstrual en la mayoría de los estudios (16). En uno de ellos en que se midió prolactina sérica en diferentes etapas del ciclo no se encontró ninguna diferencia significativa entre la fase folicular y la fase lútea (5). Sin embargo, se ha mencionado que los niveles de prolactina alcanzan un pico a la mitad del ciclo y permanecen altos durante la fase lútea. La elevada concentración de prolactina durante las fases del ciclo con estrógeno alto se relaciona temporalmente a pulsatilidad episódica amplificada. La liberación de prolactina en respuesta a TRH parece ser mayor durante la fase lútea que durante la fase media folicular del ciclo (9).

El incremento sostenido en el nivel sérico de estradiol en mujeres con ciclos menstruales normales se asocia a un incremento en la concentración de prolactina. Los incrementos en los niveles nocturnos de prolactina son proporcionales a los incrementos diurnos. Esto significa que

la secreción exagerada de prolactina nocturna a la mitad del ciclo es una respuesta inusual a los niveles de estradiol preovulatorio o no está relacionada solamente a niveles de estradiol elevados. La administración de benzoato de estradiol para alcanzar concentraciones similares a las preovulatorias eleva la concentración promedio de prolactina en 24 horas hasta valores que triplica, incrementa la frecuencia de pulsos de prolactina detectables durante las horas de vigilia e incrementa la secreción de prolactina nocturna aunque se mantiene el modelo de variación a lo largo del día (16).

El mecanismo por el cual la prolactina desencadena reacciones celulares se desconoce. Su papel en la mujer es la iniciación y la conservación de producción de leche después del parto ; ejerce una acción trófica sobre las células epiteliales mamarias, y es capaz de estimular el crecimiento y la diferenciación de las glándulas mamarias (9). El proceso de lactogénesis comprende múltiples interacciones hormonales sobre la glándula mamaria, aunque la prolactina es la hormona principal. La síntesis de proteína láctea (caseína y lactoalbúmina) y grasa es regulada principalmente por la prolactina y facilitada por hormona de crecimiento, insulina y cortisol (24).

Se han identificado en muchos tejidos receptores para prolactina unidos a la membrana. Se desconoce el fin de los receptores en la mayor parte de los tejidos; mucha de la información acerca de receptores de prolactina se ha obtenido empleando tejido de glándulas mamarias y de hígado (9).

Existen diversas causas que desencadenan una secreción inapropiada de prolactina provocando un estado de hiperprolactinemia; éstas incluyen alteraciones a nivel hipotalámico, a nivel hipofisiario, drogas, distinción tiroidea y falla renal crónica (6, 24).

En presencia de niveles elevados de prolactina pueden presentarse diversos trastornos del ciclo menstrual, como oligoovulación, insuficiencia del cuerpo lúteo, así como amenorrea. El hirsutismo discreto puede acompañar a la disfunción ovulatoria debida a hiperprolactinemia. No se ha llegado a dilucidar si el exceso de andrógenos es estimulado por el efecto de la prolactina en la corteza suprarrenal o si está relacionado primordialmente con la anovulación prolongada y, por tanto, con la secreción de andrógenos por el ovario (21). La hiperprolactinemia suele acompañarse de galactorrea; esta se define como la secreción de leche no puerperal (secreción mamaria lactosa-positiva) sea cual sea su aspecto macroscópico o su volumen, ya sea que la secreción sea espontánea o por expresión del pezón, unilateral o bilateral, persistente o intermitente (9). La galactorrea ocurre en cerca del 80 por ciento de los sujetos

con hiperprolactinemia. Por lo tanto, la galactorrea se ha considerado un excelente marcador clínico de hiperprolactinemia (18).

Inversamente, aunque la galactorrea se asocia a hiperprolactinemia, aproximadamente 30 por ciento de los casos de galactorrea no se acompañan de un aumento mensurable de prolactina (9). El estado de galactorrea normoprolactinémica es un hecho bien reconocido y, aunque las causas no están aclaradas, se han invocado algunos mecanismos fisiopatológicos que la provocan. Entre éstos se ha mencionado A) aumento de la capacidad del receptor en su expresión de respuesta, B) variantes de moléculas de prolactina que no son detectadas por los métodos de laboratorio usuales, C) galactorrea causada por otras hormonas con prolactina circulante normal, D) incremento nocturno de prolactina mayor del que ocurre normalmente (22). E) elevación de prolactina por otras causas como estrés (15).

Hay evidencia de que pacientes anovulatorias normoprolactinémicas pueden ovular con bromocriptina, un agonista de la dopamina. Los altos niveles de prolactina plasmática, aún dentro de límites normales, tienen un valor predictivo para una acción ovulatoria más efectiva de la bromocriptina. Se ha informado que en estas pacientes no hay relación entre la disminución de prolactina durante el tratamiento y la respuesta ovulatoria. De esto se ha sugerido que la bromocriptina puede actuar en estas

pacientes principalmente normalizando los neurotransmisores en el hipotálamo más que por disminución del nivel plasmático de prolactina (19). La presencia de galactorrea idiopática, expresable, parece representar un marcador biológico que identifica a los pacientes que pueden beneficiarse con terapia con bromocriptina. El mecanismo por el que actúa debe comprender efectos diferentes de una ovulación per se. Posiblemente la sensibilidad hipofisiaria a los efectos de la prolactina puede producir una forma anormal de secreción pulsátil de la hormona luteinizante, similar al efecto que se observa en mujeres con hiperprolactinemia (4).

La presencia de galactorrea en pacientes con evidencia de disfunción ovulatoria y niveles séricos de prolactina normales sugieren la posibilidad de una anomalía de factores fisiológicos no detectados relacionados con la prolactina. El hecho de que desaparezca la galactorrea y se corrijan los disturbios ovulatorios en estas pacientes apoyan esta suposición. Los mecanismos responsables de la disfunción ovulatoria permanece en especulación (7).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El impacto de las hormonas sobre los tejidos se manifiesta a través de cambios metabólicos que se expresan a través de un efecto clínicamente observable. Existe una serie de tejidos con receptores para la prolactina que por lo mismo son susceptibles de presentar una respuesta.

En la mama la prolactina actúa induciendo la formación de leche que normalmente se secreta después del parto. Sin embargo, en algunas mujeres se presenta en ausencia de éste, siendo la causa la elevación de prolactina sérica. En alrededor de la tercera parte de las pacientes con galactorrea existen niveles normales de prolactina, fenómeno que no ha sido posible explicar aún.

Dado que la secreción de prolactina sigue un patrón pulsátil determinado, una de las posibilidades es que en las pacientes con galactorrea normoprolactinémica este patrón sea distinto de manera que su efecto en la mama sea diferente como ocurre con otras hormonas que tienen una secreción pulsátil. El cambio que se manifiesta como galactorrea pudiera existir en otros tejidos con cambios aún no establecidos. De esta forma, el estudio del patrón pulsátil de prolactina en mujeres con galactorrea normoprolactinémica puede ayudar a comprender el efecto de esta hormona sobre los órganos en los que incide y, consecuentemente, establecer posibilidades terapéuticas en el futuro.

## HIPOTESIS

La galactorrea que se observa en mujeres con niveles normales de prolactina se debe a cambios en el ritmo de secreción pulsátil de la hormona.

## PACIENTES Y METODOS

Se incluyeron para estudio 10 mujeres en dos grupos. El grupo 1 formado por 5 mujeres entre 25 y 35 años de edad sin antecedentes médicos o quirúrgicos de importancia, con ciclos menstruales normales en los últimos seis meses, sin galactorrea o evidencia clínica de mastopatía fibroquística. Estas mujeres negaron el uso de cualquier medicamento en los últimos seis meses incluyendo anticonceptivos hormonales y no eran usuarias de dispositivo intrauterino. En este grupo las determinaciones de prolactina sérica en tres muestras tomadas en tres días distintos a las 9:00 AM no excedía de 10 ng/mL. En el grupo 2 se incluyeron 5 mujeres entre 25 y 35 años que presentaban galactorrea bilateral espontánea corroborada por estudio microscópico, con ciclos menstruales normales, historia médica irrelevante, ausencia de mastopatía fibroquística y antecedente negativo de uso de medicamentos en los últimos seis meses. Estas pacientes también negaron el uso de anticonceptivos hormonales o dispositivo intrauterino. Los niveles de prolactina sérica en estas pacientes en tres muestras tomadas en días diferentes no excedió de 10 ng/mL. Las pacientes en este

grupo fueron sometidas al estudio de tomografía axial computarizada de la silla turca y en ningún caso se demostró la presencia de tumor hipofisario o lesiones sospechosas. Todas las pacientes fueron informadas del motivo del estudio y sus riesgos posibles y dieron su consentimiento escrito para la realización del estudio.

#### Ritmo de secreción de prolactina

Para el estudio de secreción de prolactina, las pacientes fueron citadas en un día que correspondiera a la fase folicular temprana de su ciclo menstrual (días 3 a 5) para internamiento a las 6:00 Hr. Se les canalizó una vena antecubital con catéter endovenoso (Intracath No. 16) y la línea se mantuvo permeable con solución salina al 0.9%. A las 8:00 Hr. se extrajeron 10 ml. de sangre para la determinación de prolactina (PRL), estradiol (E2), hormona luteinizante (LH), hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona de crecimiento (GH). Posteriormente, se colectaron muestras de sangre en tubos no heparinizados a intervalos de una hora mientras las pacientes permanecían en reposo relativo. Durante el estudio se proporcionaron tres alimentos, uno inmediatamente después de la toma de las 8:00 Hr., otro a las 14:00 Hr. y uno más a las 20:00 Hr. Los alimentos suministrados se ajustaron a las dietas consumidas en forma habitual por cada una de las pacientes. A las 22:00 Hr. se apagaron las luces de sus cuartos y las tomas nocturnas se practicaron cuidadosamente tratando de no despertarlas.

### Determinaciones hormonales

Las determinaciones de E2, LH, FSH y PRL se realizaron por radioinmunoanálisis (RIA) utilizando estuches comerciales (Amersham Corporation Arlington Heights IL USA), con sensibilidad de 10 pg/mL, 2 mIU/mL y 3 ng/mL respectivamente. Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo para las mismas hormonas es de 8 y 12%; 6 y 8%; 7 y 10%; 5 y 8%, respectivamente. La determinación de hormona de crecimiento se realizó por RIA de doble anticuerpo utilizando reactivos proporcionados por la Agencia Nacional de Hipófisis (National Pituitary Agency, Baltimore, Md, USA). La sensibilidad de este ensayo es de 1 ng/mL y los coeficientes de variación intra e interensayo de 5 y 9% respectivamente.

### Análisis estadístico

El análisis de los datos de los niveles de prolactina fueron agrupados de acuerdo a la hora del día en que se tomaron las muestras y comparados entre los dos grupos por medio de la prueba de  $t$  no pareada. Los datos individuales de cada paciente se analizaron en busca de picos por dos métodos diferentes. La desviación del valor de cada punto de los valores promedio a lo largo del día separando dos fases, tomando como punto de corte el momento de inicio del sueño. Se consideró significativo cualquier incremento mayor de dos desviaciones estándares. El segundo método consistió en el análisis de picos y valles utilizando el programa RT CLUSTER para computador creado por el Dr. Johannes Veldhuis para

estudios de pulsatilidad de hormonas modificando los siguientes parametros: intervalo 60 minutos. método de contraste desviación estándar. puntos para nadir 1, puntos para pico 3.

## RESULTADOS

En la tabla 1 se resumen los datos de la determinación de prolactina de las mujeres control (grupo 1) y de las pacientes (grupo 2). Los valores se expresan como el promedio y error estándar de las determinaciones de las 5 pacientes en cada hora. No se encontraron diferencias significativas en los niveles de LH, FSH, PRL, GH y AG previos al inicio del estudio dinámico (tabla 2). Los valores de GH se encontraron normales.

T A B L A 1		
	GRUPO 1 (n=5)	GRUPO 2 (n=5)
HORA	PRL <sub>1</sub> (ng/mL) x±EE	PRL <sub>2</sub> (ng/mL) x±EE
0800	9.26±1.41	13.08±4.45
0900	9.23±1.39	9.93±2.78
1000	8.56±0.87	10.45±4.02
1100	8.00±1.31	6.06±0.98
1200	7.93±1.34	8.66±3.20
1300	10.40±2.56	11.06±7.99
1400	8.60±2.24	9.33±5.38
1500	13.46±3.91	10.00±2.86
1600	11.76±2.40	8.63±2.59
1700	12.80±3.61	9.83±2.10
1800	8.96±1.87	9.56±2.12
1900	11.63±2.22	7.91±2.24
2000	13.43±3.29	12.23±4.10
2100	9.23±2.16	10.43±1.14
2200	9.30±1.79	10.00±3.49
2300	8.80±0.58	12.60±3.73
2400	9.23±0.81	12.08±4.54
0100	23.00±2.71	13.60±8.76
0200	27.03±4.37	11.16±3.87
0300	30.16±2.25	15.50±3.03
0400	28.70±2.79	12.50±0.28
0500	28.66±3.38	13.30±2.77
0600	31.33±2.45	12.93±2.12
0700	25.00±3.81	9.46±1.16

En la gráfica 1 se presentan los datos integrados de

de las mujeres normales y en la gráfica 2 los de las pacientes con galactorrea normoprolactinémica. En este caso los valores se expresan como porcentaje de la media que se calcularon obteniendo el promedio de las concentraciones de prolactina durante el día y la desviación hacia arriba o hacia abajo de los valores individuales. El análisis preliminar de estas curvas indica que los valores promedio de las mujeres normales exhiben un comportamiento en dos fases. La fase previa al sueño (antes de las 22 Hr.) con valores promedio que en general son inferiores al porcentaje de la media ( $10.17 \pm 1.94$ ; media + EE) y la fase posterior al inicio del sueño en la que se observó una clara elevación de los valores por encima del porcentaje de la media ( $23.54 \pm 8.61$ ; menor de 0.05). Por el contrario, las mujeres con galactorrea normoprolactinémica no tienen una elevación tan marcada de los valores en la fase posterior al inicio del sueño ( $9.81 \pm 1.68$  Vs.  $12.57 \pm 1.66$ ; media + EE, no significativo). Esto se representa mejor en la gráfica 3 en la que se observan las curvas integradas de los valores promedio de los dos grupos.

La mayor variación de los datos se observó en la segunda fase tanto en mujeres normales como en las pacientes con galactorrea. La comparación de los dos grupos en esta fase de sueño mostró un valor de t de 10.34 lo que significa un valor de p menor de 0.005 resultando significativo. La comparación de las curvas en la primera fase produce un valor de p que no es significativo. La elevación de la

gran variación en las pacientes con galactorrea se encuentra al analizar las curvas individuales ya que en este grupo dos de las pacientes mostraron un patrón horario de secreción totalmente diferente al resto del grupo (pacientes B y D). Como se aprecia en la gráfica 4 ambas pacientes tuvieron elevaciones en la concentración de prolactina en horas previas al inicio del sueño. En la misma gráfica se incluyen de manera comparativa las curvas de una mujer normal y una paciente con galactorrea e hiperprolactinemia.

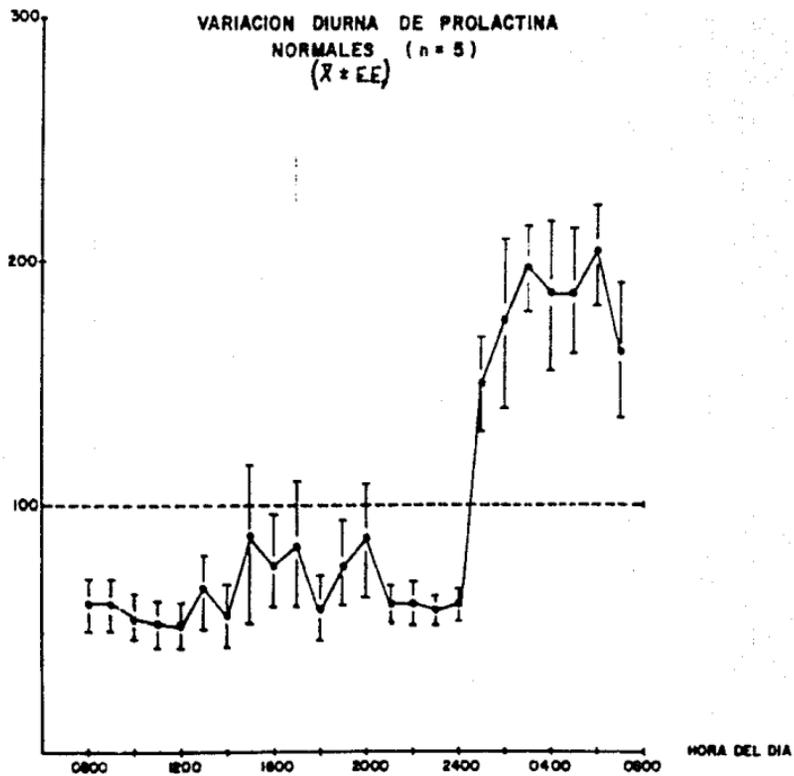
T A B L A 2

PACIENTES NORMALES	LH	FSH	E2
A	7	10.4	83
B	6.8	11.3	100
C	8.4	12.5	65
D	6.5	9.9	65
E	7.3	12.0	93

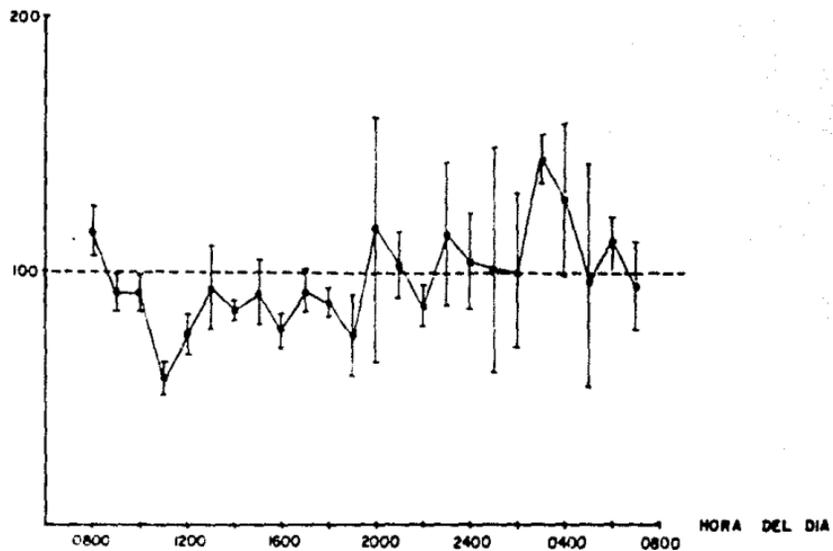
## PACIENTES CON GALACTORREA NORMOPROLACTINEMICA (GN)

PACIENTES (GN)	LH	FSH	E2
A	9.3	12.3	75
B	8.8	12.0	95
C	5.9	11.7	100
D	6.7	13.3	80
E	7.6	9.8	63

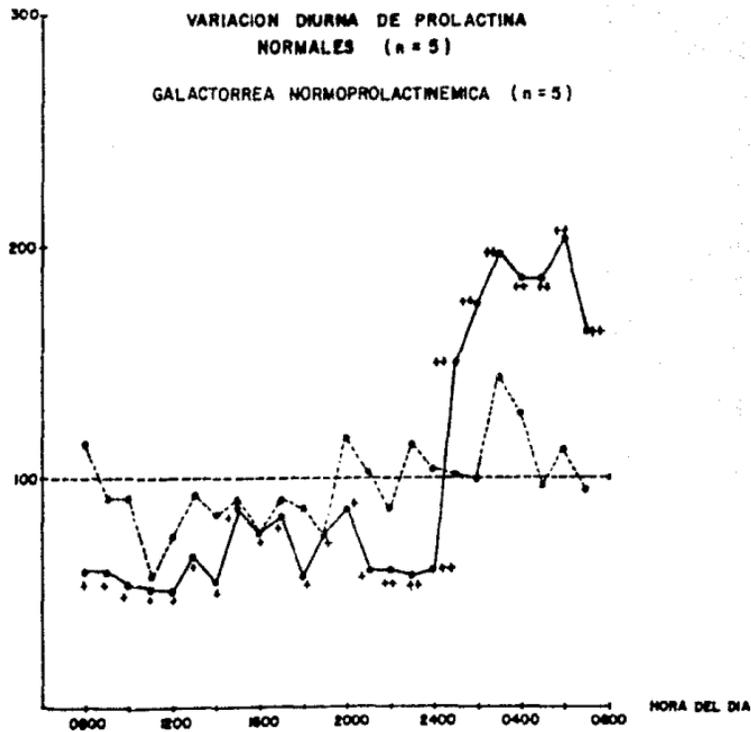
PROLACTINA  
PORCENTAJE DE  
LA MEDIA



VARIACION DIURNA DE PROLACTINA  
GALACTORREA NORMOPROLACTINEMICA (n = 5)  
( $\bar{x} \pm \text{EE}$ )

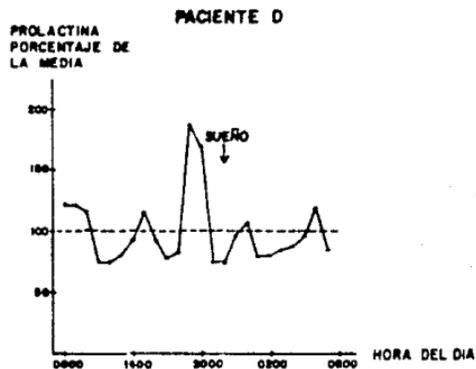
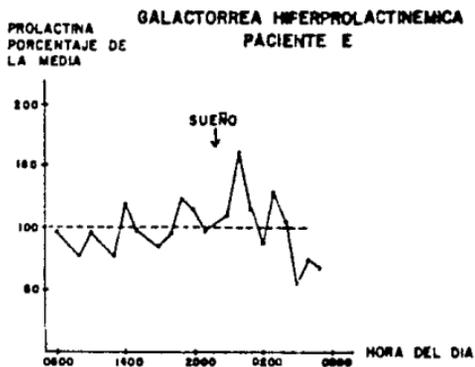
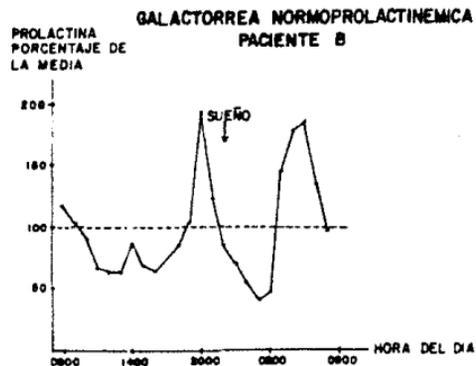


PROLACTINA  
PORCENTAJE DE  
LA MEDIA



+ t=0.075 p=NS  
\*\* t=10.34 p<0.005

# VARIACION DIURNA DE PROLACTINA



## DISCUSION

El fenómeno de la galactorrea normoprolactinémica no tiene explicación en la actualidad. Se ha elaborado una serie de hipótesis tratando de encontrar un camino para llegar al conocimiento de la fisiopatología de esta entidad sin que hasta la fecha se acepte sin duda alguna de ellas. Es sabido que la prolactina existe en una serie de formas distintas que tienen diferencias en bioactividad e inmunoreactividad que en consecuencia pudieran ser las responsables de que aún con valores que caen dentro de los límites normales, tuviera su expresión sobre el órgano blanco (en este caso la mama). Es de mencionarse que hay reportes de que la prolactina en pacientes con galactorrea normoprolactinémica tiene bioactividad semejante a la de mujeres normales(4).

También es reconocido el hecho de que la prolactina es secretada en pulsos y que después del inicio del sueño la concentración se incrementa manteniendo un ritmo determinado. De aquí que haya surgido la idea de que un incremento exagerado durante la noche pueda causar galactorrea y no ser detectada durante el día (12). El aumento exagerado de prolactina durante la noche se ha utilizado para explicar la disfunción ovulatoria de algunas pacientes con galactorrea que responden a la ingesta de bromocriptina, arguyendo que este disminuye las elevaciones

de la concentración nocturna o intermitente de prolactina. Sin embargo, en los pocos estudios controlados con placebo no se muestra mejoría en la ciclicidad menstrual(4).

Es un hecho evidente que la prolactina, igual que otras hormonas se secreta en forma de pulsos y es probable que el cambio en el patrón de pulsatilidad cambie la respuesta del órgano en el que actúa. Esto podría emplearse como una explicación a las diferencias que encontramos en el presente trabajo. En los casos estudiados es evidente que las mujeres normales presentan un ritmo de secreción que es similar al descrito en otros reportes con valores menores en el transcurso del día y concentraciones mayores posterior al inicio del sueño (24). Sin embargo, en las pacientes con galactorrea normoprolactinémica que este patrón pulsátil no se presenta en la misma forma, ya que los niveles diurnos son parecidos a los nocturnos y por lo tanto, la curva se muestra con una tendencia a ser plana. La comparación de las curvas en estos dos grupos de pacientes mostró que en la fase de vigilia no hay diferencia estadísticamente significativa, en tanto que posterior al inicio del sueño se presenta una diferencia importante ( $p$  menor de 0.005) Contra lo que se ha mencionado en otros reportes, los valores nocturnos de las pacientes en nuestro estudio con galactorrea normoprolactinémica fueron menores respecto a los valores de las pacientes normales.

Dos fenómenos resaltan del estudio de pacientes con galactorrea normoprolactinémica. El primero es que estas

mujeres no mostraron elevación franca de las concentraciones de prolactina durante la noche como ha sido reportado en trabajos previos. Este hallazgo podría explicarse por el hecho de que las pacientes incluidas en nuestro estudio fueron reclutadas con criterios más estrictos que los de otros reportes además de que en este caso las mediciones fueron horarias y no con solo algunas muestras.

El otro fenómeno que surge al análisis de los casos de pacientes con galactorrea normoprolactinémica es que de acuerdo con los datos presentados, estas mujeres además de no tener elevación nocturna de los valores de prolactina, tienen un patrón de secreción que parece ser episódico, con elevaciones por arriba de los valores promedio a lo largo de todo el día. Este hecho contrasta con lo observado en mujeres normales y por otro lado semeja estrechamente lo que ocurre en la paciente hiperprolactinémica que se incluyó con fines de comparación (paciente E). Sin embargo es necesario corroborar que en un número mayor de observaciones el fenómeno sea reproducible.

De acuerdo con lo que aquí se ha presentado se podría argumentar que en las mujeres con galactorrea bilateral y niveles basales normales de prolactina la presencia de secreción láctea es generada por una anomalía en el patrón de secreción de esta hormona y que dicha alteración puede manifestarse en dos formas diferentes. Una, ejemplificada por las pacientes B y D en nuestro estudio en las cuales se ha podido documentar elevación importante de

prolactina, semejante a lo que ocurre en condiciones fisiológicas durante el sueño, pero a una hora diferente. La otra parece ser un patrón de secreción episódica con pulsos de mayor amplitud a los que se observan en condiciones normales y que se manifiestan por la presencia de "picos" a lo largo del día. Este último patrón se parece más al tipo de secreción que se encontró en la mujer con niveles altos de prolactina.

El significado biológico de las alteraciones en el patrón de secreción de prolactina en las pacientes que estudiamos es desconocido por el momento pero podrían argumentarse dos hipótesis. Una relacionada con la evolutividad del proceso y otra en relación al mecanismo fisiopatogénico de la galactorrea normoprolactinémica.

La similitud del patrón pulsátil de secreción de nuestras pacientes A, C y F con la paciente con galactorrea e hiperprolactinemia sugeriría que existe un espectro de manifestación de las alteraciones funcionales de la regulación hipotalámica de prolactina y que estas pacientes representan un estadio menos avanzado de evolución de la enfermedad. El apoyo a esta aseveración podría encontrarse en la explicación que de manera semejante se ha dado a la evolución del microadenoma hipofisiario secretor de prolactina por estudios de observación, en los que se ha encontrado que pacientes sin evidencia tomográfica de tumor hipofisiario pueden desarrollar la lesión al paso del tiempo.

La segunda hipótesis intentaría relacionar las alteraciones en la secreción pulsátil de prolactina con el signo clínico de galactorrea. En este caso caben varias posibilidades, a saber: (1) cambios en la sensibilidad de los receptores tisulares, (2) modificación del ambiente hormonal (v.gr. estrógenos, progestágenos, insulina, hormonas tiroideas), (3) secreción de subespecies de prolactina menores de 23 kilodaltones, con actividad biológica, no reconocibles en el radioinmunoanálisis y (4) secreción elevada de factores regulatorios del efecto tisular de prolactina. Cada una de estas puede ser apoyada por diferentes trabajos pero su validez es especulativa por el momento.

La demostración de cambios en la secreción de prolactina en los pacientes con galactorrea normoprolactinémica requieren de corroboración en un número mayor de pacientes pero puede decirse por el momento que los resultados de este trabajo son alentadores para continuar el estudio de esta entidad clínica y tratar de explicar algunos de los efectos biológicos de la prolactina.

## CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados observados es evidente que la secreción de prolactina se realiza a través de pulsos que siguen un patrón determinado en mujeres normales, presentando niveles bajos en estado de vigilia y un incremento evidente posterior al inicio del sueño, mismo que se mantiene mientras dura éste. En cambio, las pacientes con galactorrea hiperprolactinémica presentan valores elevados con picos tanto en estado de vigilia como en el sueño rebasando los límites considerados normales. Las pacientes con galactorrea normoprolactinémica presentan valores que no rebasan estos límites, aunque en dos de estos casos se observó que había picos previos al inicio del sueño; es decir, en estas dos pacientes que se ejemplifican en las gráficas anteriores existe un estado aparente de transición entre los estados de normalidad y de hiperprolactinemia sin que esto pudiera afirmarse en estos momentos. En conclusión, podemos mencionar lo siguiente:

La prolactina es secretada en forma pulsátil en las pacientes estudiadas.

En las pacientes normales, la prolactina sigue un patrón de secreción con valores bajos durante el día y con elevación marcada después de iniciar el sueño.

Las pacientes con galactorrea normoprolactinémica presentan un patrón de secreción similar al de las mujeres

normales, cuando se encuentran en estado de vigilia. Sin embargo, después de iniciar el sueño, hay diferencias marcadas entre los dos grupos, siendo los valores de las pacientes con galactorrea normoprolactinémica menores que los del grupo control.

De esto se desprende que la galactorrea normoprolactinémica pudiera tener como fundamento la alteración del patrón de secreción pulsátil a lo largo del día y este estado potencialmente capaz de ser precursor de otras alteraciones relacionadas con la hormona.

Aún queda por comprobar si estas diferencias en la secreción también se acompañan de cambios en la composición relativa de las diferentes especies de prolactina que se conocen.

El estudio posterior de los aspectos fisiopatogénicos de la prolactina y de los órganos donde actúa, mostrará aspectos que harán posible encontrar alternativas de tratamiento en algunas patologías asociadas con esta hormona.

## BIBLIOGRAFIA

1. Corenblum, B. A rationale for the use of bromocriptine in patients with amenorrhea and normoprolactinemia. *Fertil. Steril.* 1980; 34: 239
2. Chang, F. The acute effects of exercise on prolactin and growth hormone secretion: Comparison between sedentary women and women runners with normal and abnormal menstrual cycles. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986; 62:551.
3. David, B. Transient hyperprolactinemia: a correctable cause of idiopathic female infertility. 1983; 57: 442.
4. De Vane, G. Bromocriptine therapy in normoprolactinemic women with unexplained infertility and galactorrhea. *Fertil. Steril.* 1986; 46: 1026.
5. Ehara, Y. Circulating prolactin levels during the menstrual cycle: Episodic release and diurnal variation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1973; 117: 962.
6. Espey, L. Características y control del ciclo menstrual normal. *Clinicas de Ginecología y Obstetricia. Temas Actuales.* 1990; 2:263.
7. Falaschi, P. Secreción de prolactina y hormona luteinizante en el síndrome de ovarios poliquísticos. *Actas del 1er. Simposio de la Asociación Europea de Neuroendocrinología. Basilea, Suiza.* 1984; 1-5.



16. Murray, R. Hormonas de hipófisis e hipotálamo. Bioquímica de Harper. 11a. Ed. 1988. P.480-493.
17. Padilla, S. The efficacy of bromocriptine in patients with ovulatory dysfunction and normoprolactinemic galactorrhea. Fertil. Steril. 1985; 44: 695.
18. Parkes, D. Bromocriptine. N. Engl. J. Med. 1979; 301: 873.
19. Porcile, A. Normoprolactinemic anovulation nonresponsive to clomiphene citrate: ovulation induction with bromocriptine. Fertil. Steril. 1990; 53: 50.
20. Seki, K. Effects of a dopamine antagonist (metoclopramide) on the release of LH, FSH, TSH and PRL in normal women throughout the menstrual cycle. Acta Endocrinologica. 1990; 122: 211.
21. Speroff, L. Mama. Endocrinología Ginecológica e Infertilidad. Ediciones Toray. S.A. Barcelona. 3a. Ed. 1986; 247-274.
22. Suginami, H. Ovulation induction with bromocriptine in normoprolactinemic anovulatory women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986; 62: 899.

23. Tolis, G. Induction of menstruation with bromocryptine in patients with euprolactinemic amenorrhea. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1976; 126: 426

24. Yen, S. Prolactin in human reproduction. *Reproductive Endocrinology*. W: B: Saunders Company, 1991. P357-388.