

11204

1  
201



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Instituto Nacional de Perinatología

## LA RESPUESTA DE LA PROLACTINA Sérica a la Estimulación con Metoclopramida Oral en Mujeres Nulíparas: un fenómeno Dependiente de la Edad Cronológica

DR. CARLOS ALBERTO ALVARADO D  
CATEDRÁTICO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA  
PROFESOR TITULAR

DR. CARLOS ALBERTO ALVARADO D  
PROFESOR TITULAR

### T E S I S

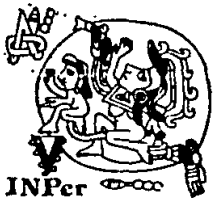
Que, para obtener el título de :

Especialidad en : Biología de la Reproducción  
Humana

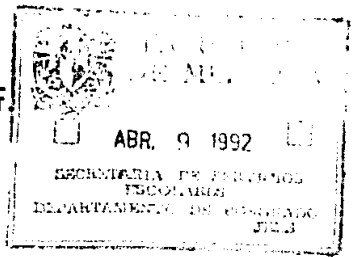
TESIS CON  
EXAMEN DE GRADO

Autor : Dr. José Alarcón Fabila

Asesor: Dr. Adalberto Parra Covarrubias



MEXICO, D. F.



1992



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**

<b>GENERALIDADES</b>	<b>1</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>8</b>
<b>MATERIAL Y METODOS</b>	<b>9</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>11</b>
<b>DISCUSION</b>	<b>15</b>
<b>CUADROS Y FIGURAS</b>	<b>17</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>26</b>

## GENERALIDADES

La prolactina (PRL) se descubrió en 1928, como una substancia lactogénica, presente en extractos de la hipófisis - bovina; sin embargo, hasta 1970 se identificó definitivamente y fué medida en sangre humana. Posteriormente, gracias a las técnicas de radioinmunoanálisis se ha logrado expander el conocimiento fisiológico y fisiopatológico de la secreción de PRL en el humano<sup>1</sup>.

Esta hormona es un polipéptido de 198 aminoácidos, con un peso molecular de 22,000, que es sintetizada y secretada por el lactotrofo de la adenohipófisis. A la fecha se conocen varias formas moleculares de PRL circulante:

- 1.- "Pequeña PRL" (peso molecular de 23,000), forma que tiene una alta bioactividad.
- 2.- "PRL glucosilada" (peso molecular de 25,000), que tiene dos diferentes isoformas: G<sub>1</sub> y G<sub>2</sub><sup>2</sup>.
- 3.- "Gran PRL" (peso molecular de 50,000).
- 4.- "Gran-gran PRL" (peso molecular de 100,000).

Como otras hormonas proteicas secretadas en la célula, la síntesis y liberación de PRL sigue un proceso que incluye activación del receptor, formación de segundo mensajero y transcripción genética. Posterior a la síntesis de la hormona en el gránulo secretor, se almacena en el citoplasma - antes de ser liberada<sup>3</sup>.

Se ha observado una asociación fisiológica entre los lactotrofos y gonadotrofos, existiendo pequeñas uniones entre estos<sup>4</sup>; la estrecha relación topográfica sugiere la existencia de una interacción funcional de estos dos tipos celulares. Deneff ha mostrado que estos dos tipos celulares están funcionalmente asociados y que los gonadotrofos pueden "activar" la actividad secretora de los lactotrofos a través de la liberación de un factor parácrino<sup>5</sup>.

Posterior a la exposición de los secretagogos, los lactotrofos liberan PRL, y la expresión genética es regulada por diferentes hormonas que actuando a través de diversos mecanismos intracelulares, que han mostrado ser capaces de modificar la transcripción genética, tales como: dopamina, hormona liberadora de tirotrópina (TRH) y estradiol<sup>6</sup>.

El principal factor inhibidor de PRL es la dopamina que se libera en el hipotálamo; entre otros factores inhibidores podemos mencionar al ácido gama aminobutírico (GABA), hormona liberadora de gonadotropina asociada a péptido (GAP), L-dihidroxifenilalanina y otras.

La dopamina inhibe la síntesis y liberación de PRL; a pesar de que el calcio puede participar, el mecanismo primario de esta acción parece ser la inhibición de la producción de AMPc<sup>7</sup>.

Entre los factores liberadores de PRL tenemos: TRH, polipéptido vasointestinal (VIP), oxitocina, angiotensina II, etc. De igual forma se ha podido demostrar la acción -

de otros neurotransmisores y neuromoduladores que participan en el control de esta hormona. Entre los que producen liberación de PRL tenemos: serotonina, opioides endógenos, histamina, neurotensina, sustancia P<sup>8</sup>, beta endorfina, met-enkefalina, leuencefalina, neurofina, bombesina, hormona liberadora de gonadotropinas (GNRH), vasopresina, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de fibroblastos, colecistoquinina, péptido PHI-27, bradiquinina, neurofina II, leumorfina, alfa neoendorfina, beta neoendorfina, dinorfina, subunidad alfa de LH, y probablemente otros<sup>9</sup>.

Las hormonas periféricas también tienen acción en la producción de PRL.

Los glucocorticoides inhiben la transcripción del gen de la PRL<sup>10</sup>, por lo que disminuyen esta misma. Los estrógenos promueven la síntesis y liberación de PRL, a través de los siguientes mecanismos:

- 1.- Unión del estrógeno a su receptor nuclear del lactotrofo, permitiendo la activación de la transcripción genética y acumulación de PNA<sup>m</sup> PRL<sup>11</sup>.
- 2.- El efecto anti-dopaminérgico disminuye la capacidad de dopamina para inhibir la secreción de PRL<sup>12</sup>.
- 3.- Los estrógenos regulan el receptor de TRH en el lactotrofo, permitiendo aumento en la sensibilidad de la acción de TRH para liberar PRL<sup>13</sup>.

Por otra parte, se conoce que la progesterona causa liberación de PRL, siempre y cuando haya una administración -

previa de estrógenos.

Existen condiciones fisiológicas que inducen un aumento en la PRL circulante, tales como: sueño, comida, ejercicio, estrés, coito, ciclo menstrual (fase folicular tardía y fase lútea), embarazo, puerperio (primeras tres a cuatro semanas), lactancia, neonato (primeras dos a tres semanas de nacimiento).

Los incrementos en el número y tamaño de las células - acidófilas durante la gestación y lactancia han sido correlacionados con la secreción de PRL en la rata y en el humano. Merchant<sup>14</sup> distinguió dos tipos celulares de lactotropos: células tipo I y células tipo II, siendo el tipo II - las que tienen mayor crecimiento durante la gestación. Así mismo, en el humano mediante la identificación inmunocitoquímica de los lactotropos, se ha encontrado que tienen una disminución en el número y tamaño con la edad avanzada (48, 65 y 76 años) en ambos sexos<sup>15</sup>.

La metoclopramida es una droga introducida como agente terapéutico en Europa por Justin Besancen en 1964 y fué originalmente utilizada como antiemético y estimulante del músculo liso en el tracto gastrointestinal superior<sup>16</sup>. Esta droga produce secreción de PRL por vía primaria hipotalámica mediante inhibición del efecto de la dopamina en las células hipofisarias, pero no se excluye la posibilidad de - un efecto directo, inhibiendo a la dopamina en las células hipofisarias<sup>17</sup>.

La administración a largo plazo de metoclopramida se ha asociado con galactorrea. En estudios previos, en ratas adultas se ha visto que su administración crónica induce - una reducción de la actividad secretoria de las neuronas - hipotalámicas dopaminérgicas tuberoinfundibulares, asociada con hiperprolactinemia, así como con una falla en el mecanismo de retroalimentación ultra corto<sup>18</sup>.

Se ha podido encontrar en los humanos y en algunas - otras especies de mamíferos, que la fertilidad se bloquea o está disminuida durante la lactancia, debido a un bloqueo en la ovulación secundario a los elevados niveles séricos - de PRL; parece ser que esta hormona inhibe la liberación de GnRH por acción directa en las neuronas a nivel hipotalámico o por incremento en la liberación de dopamina<sup>19</sup>.

También se ha podido demostrar que la PRL puede suprimir la producción folicular de estradiol<sup>20</sup>. Los mecanismos por los cuales la PRL inhibe la producción de estradiol folicular pueden ser por su efecto sobre el sistema enzimático aromatasa o hidroxilasa. Por otra parte, dado que - los receptores de PRL están presentes en las células de la granulosa en los folículos de Graaf y en las células intersticiales de la teca en el ovario<sup>21</sup>, podrían relacionar se estos dos sitios como puntos potenciales para la supresión de la secreción de estradiol inducida por PRL.

En la mujer durante la etapa puberal, el promedio de PRL sérica se incrementa significativamente hasta alcanzar



la edad adulta<sup>22,23</sup>.

Con respecto a la edad se ha descrito un menor nivel sérico de PRL basal y estimulado con perfenazina (8mg vía oral, tomando valores a las 3, 4 y 5 horas posteriores) en mujeres nulíparas con edades de 29 a 40 años, comparado con edades de 18 a 23 años<sup>24</sup>.

Durante el ciclo menstrual la PRL sérica tiene un pico a la mitad del ciclo y persiste elevada durante la fase lútea, coincidiendo con los niveles altos de estrógenos y pudiera estar relacionado temporalmente con una pulsatili-  
dad episódica mayor de esta hormona<sup>25,26</sup>.

Por otra parte, la liberación de PRL en respuesta a TRH parece ser mayor durante la fase lútea que durante la fase media folicular del ciclo<sup>27</sup>.

Con respecto a la paridad de la mujer, se ha encontrado una respuesta diferente de PRL a una sola dosis oral de metoclopramida en las mujeres multíparas comparadas con nulíparas, teniendo las primeras un menor incremento sobre los niveles basales que en el último grupo, sugiriendo que las mujeres multíparas tienen un tono dopaminérgico más eficiente que las nulíparas<sup>28</sup>. Así mismo, se ha reportado previamente que el primer embarazo induce una disminución a largo plazo en la secreción de PRL<sup>29</sup>, estando los niveles más altos en mujeres nulíparas que en multíparas<sup>29,30</sup>.

Con respecto a este último punto existen muy pocos trabajos publicados y hasta la fecha se desconoce si existe -

una diferencia en los niveles séricos de PRL, tanto basales como estimulados con metoclopramida en mujeres sin embarazo previo, en relación a la edad cronológica, motivo del presente estudio.

El incremento en los niveles séricos de estrógenos en relación a la edad en mujeres nulíparas tiene importantes implicaciones como factor de riesgo para cáncer de mama y de hecho en la mujer nulípara aumenta el riesgo de cáncer de mama<sup>31</sup>. También se ha podido encontrar que el primer embarazo a edad temprana (menores de 22 años) tiene un "efecto protector" contra el cáncer mamario, mientras que el primer embarazo a edad tardía (mayores de 30 años) no da tanta protección contra el mismo<sup>32,33,34</sup>. Finalmente, trabajos realizados en roedores han establecido claramente que la PRL tiene un importante papel en el desarrollo y progresión de ciertos tumores de mama<sup>34</sup>.

**OBJETIVOS**

**Evaluar los niveles séricos de PRL  
(basales y estimulados con metoclo  
pramida) en mujeres nuligestas, en  
relación a la edad cronológica.**

## MATERIAL Y METODOS

El presente estudio fué realizado en 51 mujeres voluntarias, clínicamente sanas, con edades de 15.8 a 48.2 años, con historia de ciclos menstruales regulares de 28 a 30 por cuatro a seis días (excepto tres mujeres de 42, 42 y 48.2 años que eran post-menopáusicas), nuligestas.

Ninguna había tomado medicamentos regularmente durante los últimos seis meses, incluyendo anticonceptivos orales, antihipertensivos, antidepresivos, ni bloqueadores de los receptores  $H_2$ , y el estudio se realizó entre los días 17 al 22 del ciclo menstrual<sup>28</sup>.

Todas las mujeres incluidas otorgaron su consentimiento informado por escrito y firmado de acuerdo al formato - elaborado en el Instituto Nacional de Perinatología y fueron estudiadas en la misma forma: Después de un ayuno nocturno de 10 a 12 horas y después de 30 minutos de estar en reposo y de haber canalizado una vena periférica, mantenida permeable mediante el goteo lento de una solución salina al 0.85%.

Se tomaron muestras basales en número de tres: a los menos treinta minutos, menos quince minutos y a los cero minutos, entre las ocho y nueve horas de la mañana. Al tiempo "cero minutos" se administraron 10 mg de metoclopramida por vía oral y se tomaron muestras subsecuentes a los 60, 90 y 120 minutos.

Se midieron las concentraciones séricas de PRL en todas las muestras, en duplicado, utilizando kits comerciales (PRL, Amersham International, Amersham, United Kingdom). La variación intraensayo osciló entre 5.6 y 8.2% y la interensayo fué  $\leq 10.0\%$

En cada una de las mujeres estudiadas se precisó la edad cronológica (años con meses), peso corporal, talla, índice de masa corporal (IMC), promedio basal de PRL, suma de los valores de PRL a los 60, 90 y 120 minutos ( $\Sigma$  PRL), concentración absoluta más alta de PRL (Max PRL), suma de los incrementos en PRL sérica ( $\Sigma \Delta$  PRL), incremento máximo en PRL (Max  $\Delta$  PRL).

El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante el método de Pearson para analizar las posibles correlaciones entre los niveles séricos de PRL y las distintas variables como edad y datos antropométricos.

En base al análisis individual ulterior de los resultados, se decidió dividir a la población general en dos grupos:

Grupo 1: 21 mujeres con edad cronológica  $\leq 25$  años,

Grupo 2: 30 mujeres con edad cronológica  $> 25$  años.

Las diferencias entre ambos grupos se analizaron mediante el análisis de varianza de una vía y la prueba "t" de Student para muestras independientes, de dos colas.

## RESULTADOS

Los datos clínicos generales y los niveles séricos de PRL, tanto en condiciones basales como en respuesta a la metoclopramida, en el grupo de 51 mujeres se muestra en el cuadro 1.

El peso corporal fué de  $56.3 \pm 9.2$  kg, con una talla de  $154.4 \pm 7.1$  cm y un IMC de  $23.8 \pm 6.1$ .

Los niveles basales de PRL fueron  $< 25.0$  ng/ml en todos los casos y no hubo diferencias significativas entre los tres valores obtenidos antes de administrar la metoclopramida. En respuesta a éste fármaco hubo una elevación significativa y sostenida en las concentraciones séricas de PRL a los 60, 90 y 120 minutos ( $p < 0.001$ ), con valores máximos a los 60 minutos ( $125.3 \pm 37.3$  ng/ml); sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre estos tres tiempos de muestreo. Durante la prueba, la elevación máxima fué de  $131.4 \pm 35.3$  ng/ml y la suma de las concentraciones séricas de PRL fué de  $351.0 \pm 94.9$  ng/ml. Por otra parte, los incrementos a partir de la cifra basal fueron significativos durante toda la prueba ( $p < 0.001$ ), siendo la suma de los mismos de  $321.8 \pm 88.8$  ng/ml y el incremento máximo de  $121.9 \pm 33.6$  ng/ml.

Se observó una correlación lineal positiva significativa ( $r = 0.72835$ ,  $p < 0.001$ ) entre la edad cronológica y -

$\bar{\epsilon}$  PRL (Fig. 1), siendo la  $R^2 = 0.5304$ . El mismo fenómeno se observó entre la edad cronológica y Max PRL ( $r = 0.6802$ ,  $p < 0.001$ ,  $R^2 = 0.4626$ ; Fig. 2),  $\bar{\epsilon}\Delta$  PRL ( $r = 0.73832$ ,  $p < 0.001$ ,  $R^2 = 0.5451$ ; Fig. 3) ó Max  $\Delta$  PRL ( $r = 0.68156$ ,  $p < 0.001$ ,  $R^2 = 0.4645$ ; Fig. 4). No se detectó ningún tipo de correlación - entre peso, talla o IMC con los niveles séricos de PRL expresados en cualquier forma.

Al analizar individualmente los datos en relación a la edad cronológica se observó que de las 21 pacientes con edad igual o inferior a 25 años, todas tuvieron un valor de  $\bar{\epsilon}\Delta$  PRL inferior a 300 ng/ml y de las 30 pacientes con edad superior a 25 años, 26 de ellas tuvieron un valor de  $\bar{\epsilon}\Delta$  PRL superior a 300 ng/ml y sólo 4 tuvieron una cifra menor a 300 ng/ml - (Fig. 3).

En base a lo anterior, la población de 51 pacientes se dividió en dos grupos : Grupo 1 (n=21) mujeres con edad cronológica igual o inferior a 25 años y Grupo 2 (n=30) mujeres con edad cronológica superior a 25 años. En el cuadro II se muestran los valores (Promedio  $\pm$  desviación estándar) para - los dos grupos. Como puede observarse, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en el peso y talla corporal, así como en la concentración sérica de PRL a los 30 minutos. Sin embargo, el Grupo 1 tuvo valores de PRL sérica - significativamente menores que el Grupo 2 ( $p < 0.001$  -  $< 0.001$ ) independientemente de la forma de expresión de las concentra

ciones séricas de PRL.

En la Fig. 5 se muestran las concentraciones absolutas de PRL sérica durante la prueba de metoclopramida y resulta claro que los niveles de dicha hormona fueron inferiores en el grupo 1 en comparación con el grupo 2 a los 60, 90 y 120 minutos ( $p < 0.001$ ), al igual que lo fueron los incrementos en PRL sérica a partir del nivel basal (Fig. 6,  $p < 0.001$ ). En la Fig. 7 se demuestra que el grupo 1 tuvo niveles de - PRL sérica significativamente menores que el grupo 2, tanto si se expresan como Max PRL ( $p < 0.001$ ), como  $\bar{E}$  PRL ( $p < 0.001$ ),  $\text{Max } \Delta$  PRL ( $p < 0.001$ ), o como  $\bar{E} \Delta$  PRL ( $p < 0.001$ ).



## DISCUSION

Nuestros resultados obtenidos en 51 mujeres nulíparas claramente demostraron que la respuesta de los niveles séricos de PRL a una sólo dosis oral de metoclopramida es un fenómeno dependiente de la edad cronológica.

Al analizar individualmente los casos, pudimos distinguir dos grupos en base a un criterio arbitrario, pero fácilmente detectable y comprobable (Fig. 3): El total de las 21 mujeres con edad cronológica igual o menor a 25 años tenían un valor de  $\epsilon \Delta$  PRL inferior a 300 ng/ml; en tanto que de las 30 mujeres con edad cronológica superior a 25 años, 26 de ellas tuvieron un valor de  $\epsilon \Delta$  PRL superior a 300 ng/ml y tan solo 4 de ellas (13.3%) tuvieron una cifra menor a los 300 ng/ml. Consecuentemente, se decidió clasificar a las mujeres en dos grupos según tuvieran menos (Grupo 1) o más (Grupo 2) de 25 años.

No existiendo diferencias significativas entre los tres valores de PRL sérica antes de administrar metoclopramida fueron significativamente inferiores en el grupo 1 en comparación con el grupo 2 a los 60, 90 y 120 minutos, al igual que lo fueron los incrementos en PRL sérica a partir del nivel basal. Así mismo, el grupo 1 tuvo niveles de PRL sérica significativamente menores que el grupo 2, tanto si se expresan como Max PRL, como  $\epsilon$  PRL, Max  $\Delta$  PRL, ó

como E $\Delta$  PRL. Estos resultados sugieren que las mujeres nulíparas menores o igual a 25 años de edad tienen un tono dopaminérgico más eficiente que las mujeres nulíparas mayores a 25 años.

Se sabe que el envejecimiento se asocia con alteraciones sutiles en la función endocrina, siendo la disminución en la función reproductiva en la mujer, la manifestación más marcada en la senectud. Si bien es cierto que no hay experiencia previa en el mundo en relación a la respuesta de los niveles séricos de PRL a la metoclopramida oral en mujeres nulíparas en relación a la edad cronológica, existen estudios previos que sugieren que el envejecimiento se asocia con cambios en la secreción de PRL, tales como un aumento en la amplitud de los pulsos nocturnos de esta hormona en hombres<sup>35</sup>; no obstante, otros autores no han podido corroborar tales hallazgos<sup>36,37</sup>. Sin embargo, todos estos estudios han sido realizados en series muy pequeñas de pacientes y con edades en los extremos de la vida y no analizando un espectro continuo de edades cronológicas.

Por otra parte, las mujeres que tienen su primer embarazo antes de los 22 años de edad tienen sólo 1/3 del riesgo para cáncer de mama que las mujeres nulíparas<sup>32</sup>. El mecanismo de protección es desconocido, si bien se postula que se asocia con los cambios a largo plazo que el embarazo induce

en el ambiente hormonal de la mujer. La disminución de los niveles basales séricos de PRL y la disminución de la capacidad secretora de PRL después del primer embarazo pudiera estar asociada al factor protector contra el cáncer de mama. La PRL es un candidato importante en su marcado efecto estimulador del cáncer de mama en roedores<sup>38</sup>. Además, el incremento de los niveles de PRL se ha asociado con un aumento en la frecuencia de cáncer de mama en la mujer postmenopáusica<sup>39</sup> y en las hijas de pacientes con cáncer de mama.<sup>40</sup> Se ha propuesto que la combinación de niveles elevados de PRL y estrógenos son un mecanismo hormonal involucrado en el riesgo a presentar cáncer de mama<sup>41</sup>.

Dado los estudios mencionados previamente, los resultados descritos en el presente trabajo, podrían sugerir que las mujeres nulíparas mayores de 25 años, podrían tener un riesgo mayor de presentar cáncer de mama, que las mujeres nulíparas menores o igual a 25 años.

17  
 CUADRO I

DATOS CLINICOS GENERALES Y NIVELES DE PROLACTINA SERICA  
 EN 51 MUJERES ESTUDIADAS ( PROMEDIO  $\pm$  DESVIACION ESTANDAR )

n	51
EDAD (años)	15.8 - 48.2 *
PESO (kg)	56.3 $\pm$ 9.2
TALLA (cm)	154.4 $\pm$ 7.1
IMC**	23.6 $\pm$ 3.1
PROLACTINA (ng/ml)	
-30 minutos	11.3 $\pm$ 5.9
-15 minutos	9.7 $\pm$ 4.9
0 minutos	8.7 $\pm$ 4.2
60 minutos	125.3 $\pm$ 37.3
90 minutos	115.5 $\pm$ 32.6
120 minutos	110.0 $\pm$ 34.3
SUMA 60, 90 y 120 minutos	351.0 $\pm$ 94.9
Valor máximo	131.4 $\pm$ 35.3
Incrementos	
60 minutos	115.5 $\pm$ 35.7
90 minutos	105.8 $\pm$ 30.9
120 minutos	99.3 $\pm$ 30.9
Suma incrementos 60, 90 y 120 minutos	321.8 $\pm$ 88.8
Incremento máximo	121.9 $\pm$ 33.6

\* Rango

\*\* Índice de masa corporal

DATOS CLINICOS GENERALES Y NIVELES DE PROLACTINA SERICA  
EN MUJERES MENORES (GRUPO 1) Y MAYORES (GRUPO 2) DE 25 AÑOS  
(PROMEDIO  $\pm$  DESVIACION ESTANDAR)

	GRUPO 1	GRUPO 2	Valor de " p "
n	21	30	
EDAD (años)	19.3 $\pm$ 2.9	33.4 $\pm$ 5.4	< 0.001
PESO (kg)	53.8 $\pm$ 6.1	58.0 $\pm$ 10.6	NS
TALLA (cm)	154.5 $\pm$ 6.5	154.3 $\pm$ 7.6	NS
IMC*	22.4 $\pm$ 1.6	24.4 $\pm$ 3.7	< 0.01
PROLACTINA (ng/ml)			
-30 minutos	9.7 $\pm$ 6.0	12.4 $\pm$ 5.6	NS
-15 minutos	8.1 $\pm$ 3.3	10.8 $\pm$ 5.5	< 0.03
0 minutos	6.6 $\pm$ 3.3	10.1 $\pm$ 4.2	< 0.003
60 minutos	95.9 $\pm$ 23.3	146.0 $\pm$ 30.9	< 0.001
90 minutos	87.8 $\pm$ 18.8	135.0 $\pm$ 25.0	< 0.001
120 minutos	86.4 $\pm$ 22.6	126.5 $\pm$ 31.5	< 0.001
SUMA 60, 90 y 120 minutos	270.1 $\pm$ 50.6	407.6 $\pm$ 75.7	< 0.001
Valor máximo	102.1 $\pm$ 19.9	152.0 $\pm$ 28.6	< 0.001
INCREMENTOS			
60 minutos	87.8 $\pm$ 23.6	134.9 $\pm$ 29.5	< 0.001
90 minutos	79.9 $\pm$ 18.3	123.8 $\pm$ 24.3	< 0.001
120 minutos	78.5 $\pm$ 22.8	113.8 $\pm$ 27.6	< 0.001
Suma incrementos			
60, 90 y 120 minutos	247.0 $\pm$ 50.9	374.1 $\pm$ 70.1	< 0.001
Incremento máximo	94.2 $\pm$ 20.3	141.2 $\pm$ 27.0	< 0.001

\* Indice de masa corporal

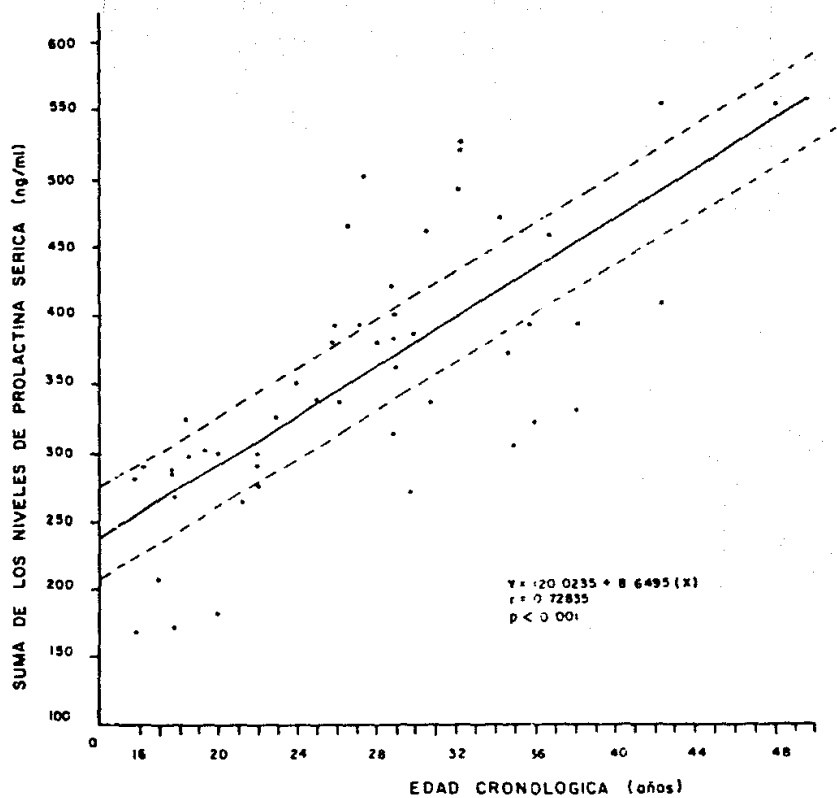
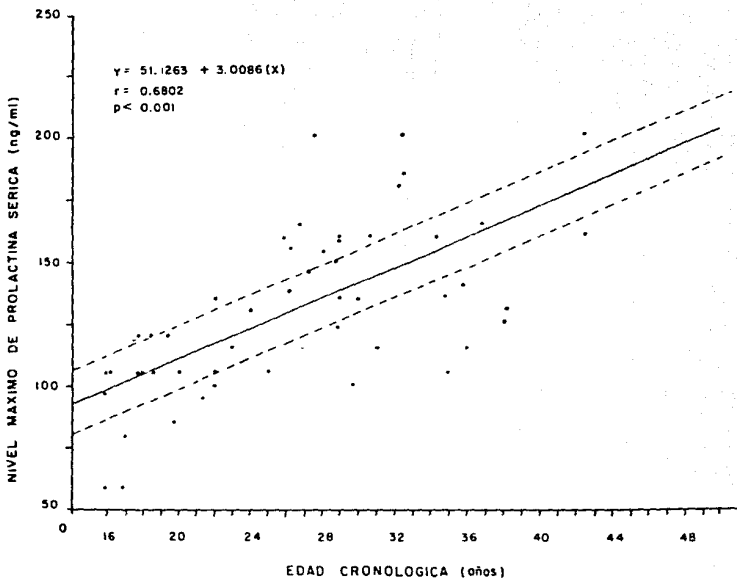


Figura 1 Correlación entre la suma de los niveles séricos de PRL obtenidos durante la prueba de metoclopramida oral y la edad cronológica en 51 mujeres nulíparas sanas. Las líneas puntuadas representan  $\pm$  Desviación estándar.



**Figura 2** Correlación entre el nivel máximo de PRL sérica durante la prueba de metoclopramida oral y la edad cronológica en 51 mujeres nulíparas sanas. Las líneas punteadas representan  $\pm$  Desviación estándar.

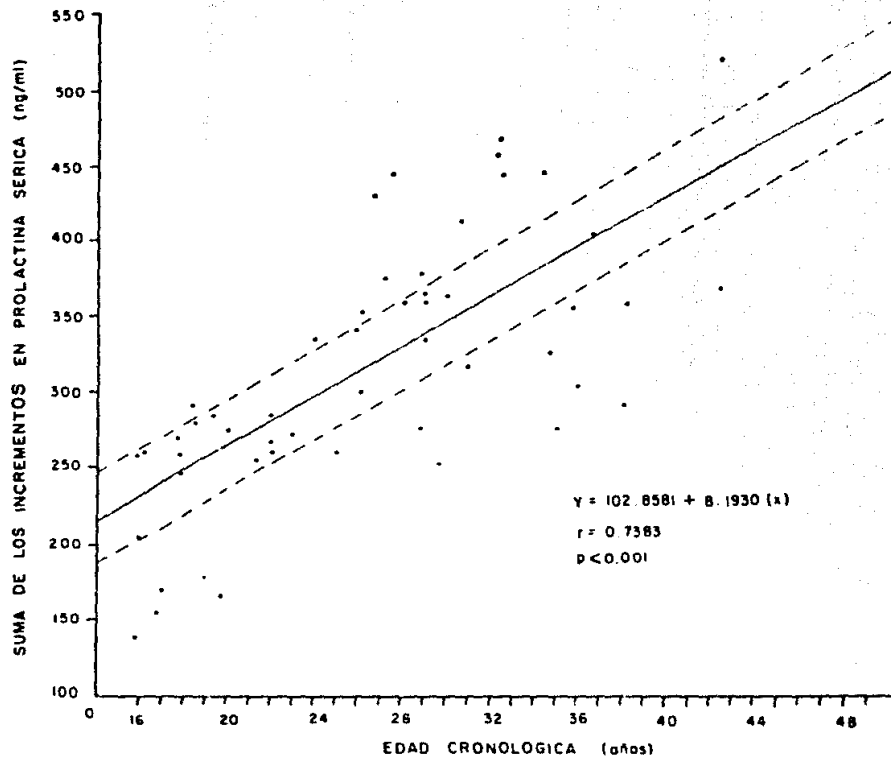


Figura 3 Correlación entre la suma de los incrementos en PRL sérica obtenidos durante la prueba de metoclopramida oral y la edad cronológica en 51 mujeres nulíparas sanas. Las líneas punteadas representan  $\pm$  Desviación estándar.



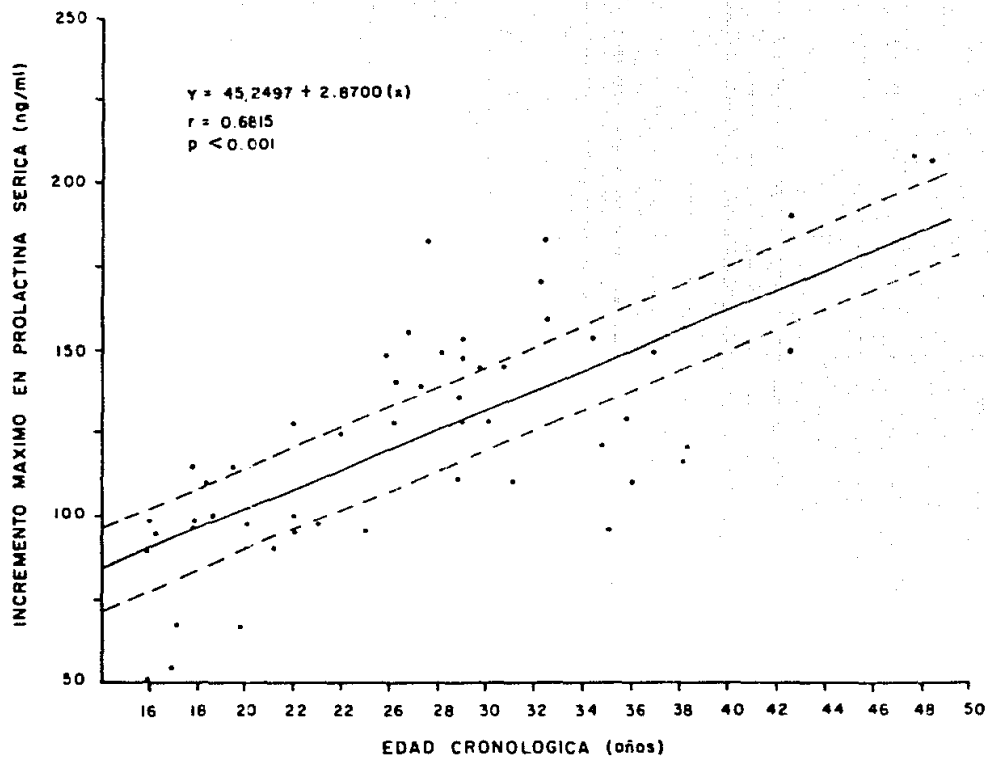
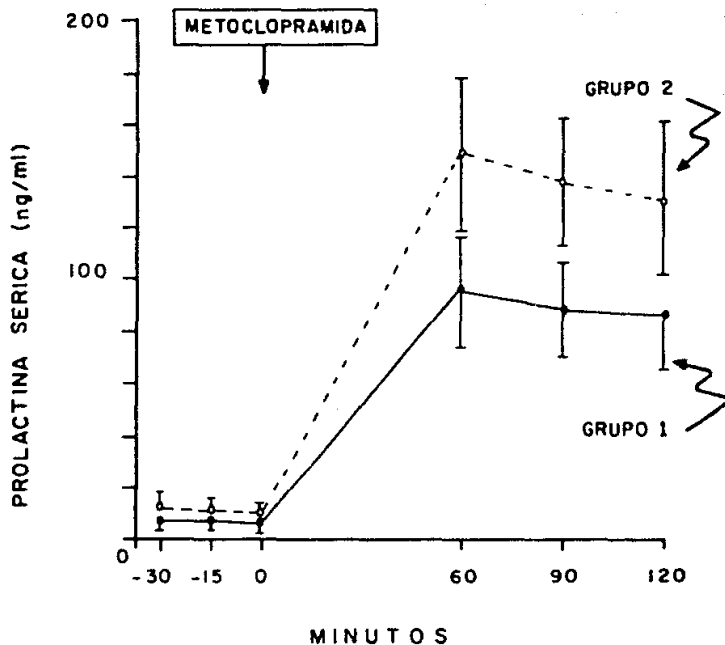
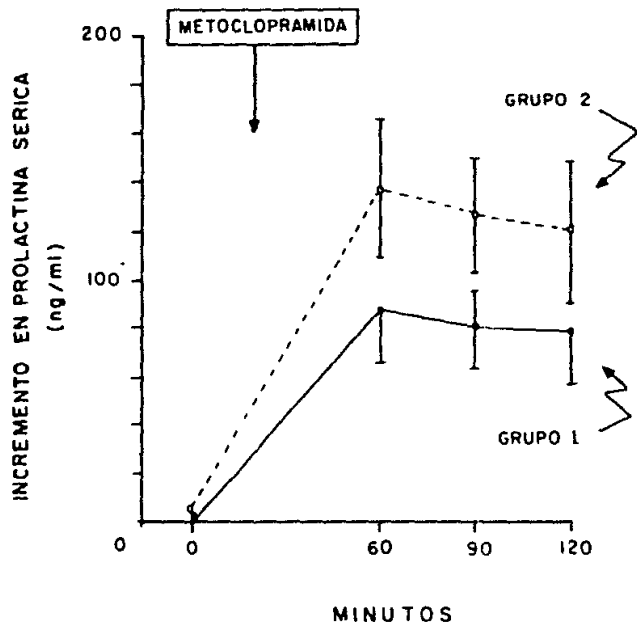


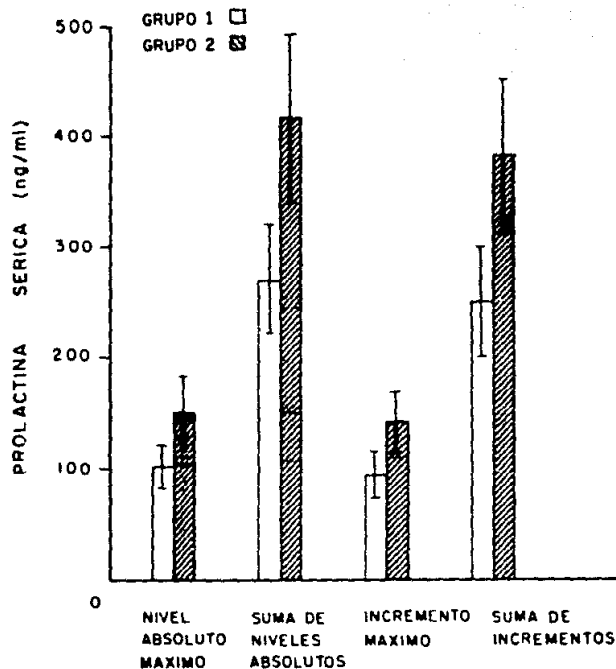
Figura 4 Correlación entre el incremento máximo de PRL sérica durante la prueba de metoclopramida oral y la edad cronológica en 51 mujeres nu líparas sanas. Las líneas punteadas representan  $\pm$  Desviación estándar.



**Figura 5** Niveles séricos de PRL durante la prueba con metoclopramida oral en un grupo de 21 mujeres nulíparas con edad  $\leq 25$  años (Grupo 1) y en un grupo de 30 mujeres nulíparas con edad superior a 25 años (Grupo 2). Las barras verticales representan el promedio  $\pm$  Desviación estándar.



**Figura 6** Incrementos en los niveles séricos de PRL durante la prueba con metoclopramida oral en un grupo de 21 mujeres nulíparas con edad  $\leq$  25 años (Grupo 1) y en un grupo de 30 mujeres nulíparas con edad superior a 25 años (Grupo 2). Las barras verticales representan el promedio  $\pm$  Desviación estándar.



**Figura 7** Niveles séricos de PRL durante la prueba de metoclopramida oral en un grupo de 21 mujeres nulíparas con edad  $\leq$  25 años (Grupo 1) comparadas con otro grupo de 30 mujeres nulíparas con edad  $\geq$  25 años (Grupo 2), expresadas como nivel absoluto máximo, la suma de las concentraciones obtenidas durante la prueba, o bien, el incremento máximo o la suma de los incrementos séricos, alcanzados durante la prueba (Promedio  $\pm$  Desviación estándar).

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Hwang P, Guyda H, Friesen HG: Purification of human prolactin. J Biol Chem 247: 1955-1958, 1972.
- 2.- Lewis UJ, Singh RNP, Lewis LJ: Two forms of glycosylated human prolactin have different pigeon crop sac-stimulating activities. Endocrinology 124: 1558-1563, 1989.
- 3.- Stachura ME, Tyler JM, Kent PG: Pituitary immediate release pools of growth hormone and prolactin are preferentially refilled by new rather than stored hormone. Endocrinology 125: 444-449, 1989.
- 4.- Horvath E, Kovacs K, Ezrin C: Junctional contact between lactotrophs and gonadotrophs in the rat pituitary. IRCS Med Sci 5: 150-159, 1977.
- 5.- Denef C: Paracrine interaction in anterior pituitary. Basic and clinical correlates, Fidia research series I: 53-57, 1985.
- 6.- Day RN, Maurer RA: The distal enhancer region of the rat prolactin gene contains elements conferring response to multiple hormones. Mol Endocrinol 3: 3-7, 1989.
- 7.- Swemmenm L, Denef C: Physiological concentrations of dopamine decrease adenosine 3'5'-monophosphate levels in cultured rat anterior pituitary cells and enriched populations of lactotrophs: Evidence for a causal relationship to inhibition of prolactin release. Endocrinology 3: 398-405, 1982.

- 8.- Yen SC, Jaffe RB: Prolactin in human reproduction. Reproductive Endocrinology I: 357-388, 1991.
- 9.- Knobil E, Neill DJ: Prolactin secretion and its control. The physiology of reproduction I: 1379-1390, 1988.
- 10.- Schüle R, Muller M, Otsuka-Murakami H, Renkawitz R: Cooperativity of the glucocorticoid receptor and the CACCC-box binding factor. Nature 322: 87-90, 1988.
- 11.- Maurer RA: Estrogen regulates the transcription of the prolactin gene. J Biol Chem 257: 2133-2138, 1982.
- 12.- Raymond V, Beaulier M, Labrie F, Boissier J: Potent antidopaminergic activity of estradiol at the pituitary level on prolactin release. Science 200: 1173-1175, 1978.
- 13.- Couzinet B, Dorey F, Schaison G: Effects of vasoactive intestinal polypeptide, TRH, and dopamine on prolactin secretion in estrogen-primed postmenopausal women. Acta Endocrinol (Copenh) 121: 235-240, 1989.
- 14.- Merchant FW: Prolactin and luteinizing hormone cells of pregnant and lactating rats as studied by immunohistochemistry and radioimmunoassay. Am J Anat 139: 245-259, 1974.
- 15.- Baker BL, Yu YY: An immunocytochemical study of human pituitary mamatotropes from fetal life to old age. Am J Anat 148: 217-226, 1977.
- 16.- McCallum RW, Kline MM, Curry N, Sturdevant RAL: Comparative effects of metoclopramide and bethanechol on lower esophageal sphincter pressure in reflux patients.

- Gastroenterology 68: 114-119, 1975.
- 17.- McCallum RW, Sowers JR, Hershman JM, Sturdevant RAL: Me  
toclopramide stimulates prolactin secretion in man. J -  
Clin Endocrinol Metab 42: 1148-1152, 1976.
- 18.- Reymond MJ: Age-related loss of the responsiveness of -  
the tuberoinfundibular dopaminergic neurons to prolactin  
in the female rat. Neuroendocrinology 52: 490-496, 1990.
- 19.- Weber RFA, de Greef WJ, de Koning J, Vreeburg JTM: LH-  
RH and dopamine levels in hypophysial stalk plasma and  
their relationship to plasma gonadotrophins and prolac-  
tin levels in male rats bearing a prolactin and adreno-  
corticotrophin-secreting pituitary tumor. Neuroendocri-  
nology 36: 205-210, 1983.
- 20.- Van der Schoot P, Vilenbrock JTJ: Reduction of 5-day cy-  
cle lengt of female rats by treatment with bromocriptine.  
J Endocrinol 97: 83-89, 1983.
- 21.- Midgley AR Jr: Autoradiographic analysis of gonadotro-  
pin binding to rat ovarian tissue sections. Adv Exp Med  
Biol 36: 365-378, 1973.
- 22.- Ehra Y, Yen SSC, Siler TM: Serum prolactin levels during  
puberty. Am J Obst Gynecol 121: 995-997, 1975.
- 23.- Lee PA, Xanakis T, Winer J, Matsenbaugh S: Puberty in  
girls: Correlation of serum levels of gonadotropins, -  
prolactin, androgens, estrogens, and progestins with phy-  
sical changes. J Clin Endocrinol Metab 43: 775-784, -  
1976.

- 24.- Musey VC, Collins DC, Musey PI: Age-related changes in the female hormonal environment during reproductive life. Am J Obst Gynecol 157: 312-317, 1987.
- 25.- Ehra Y, Siler T, Vandenberg G, Sinha YN, Yen SSC: Circulating prolactin levels during the menstrual cycle: Episodic release and diurnal variation. Am J Obstet Gynecol 117: 962-970, 1973.
- 26.- Vekeman M, Deluoye P, L'Hermite M, Robyn C: Serum prolactin levels during the menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 44: 989-993, 1977.
- 27.- Boyd AE III, Sanchez-Franco F: Changes in the prolactin response to thyrotropin-releasing hormone (TRH) during the menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 44: 985-989, 1977.
- 28.- Espinosa de los Monteros A, Cornejo J, Parra A: Differential prolactin response to oral metoclopramide in nulliparous versus parous women throughout the menstrual cycle. Fertil Steril 55: 885-889, 1991.
- 29.- Musey VC, Collins DC, Musey PI, Martino-Saltzman D, Freedy JRL: Long-term effect of a first pregnancy on the secretion of prolactin. N Engl J Med 316: 229-234, 1987.
- 30.- Yu MC, Gerkins VR, Henderson BE, Brown JB, Pike MX: Elevated levels of prolactin in nulliparous women. Br J Cancer 43: 826-831, 1981.
- 31.- Thomas DB: Do hormones cause breast cancer? Cancer 53: 595-604, 1984.

NOVA TESTE DO DEBE  
LA BIBLIOTECA



- 32.- Mac Mahan B, Cole P, Brown J: Etiology of human breast - cancer: A review. JNCI 50: 21-42, 1973.
- 33.- Musey VC, Collins DC, Brogan DR, Santos VR: Long term effects of a first pregnancy on the hormonal environment: Estrogens and androgens. J Clin Endocrinol Metab 64: 111-118, 1987.
- 34.- Smithline F, Sherman L, Kolodny HD: Prolactin and breast carcinoma. N Engl J Med 292: 784-792, 1975.
- 35.- Greenspan SL, Klibanski A, Rowe JW, Elahi Dariush: Age - alters pulsatile prolactin release: Influence of dopaminergic inhibition. Am J Physiol 258: 799-804, 1990.
- 36.- Nair NPV, Samarthji L, Thavundayil JX, Isaac I, Eugenio H, Achim A, Schwartz G, Guyda H: Effect of normal aging on the prolactin response to graded doses of sulpiride and - to arginine. Prog Neuro-Psychopharmacol and Biol Psychiat 9: 633-637, 1985.
- 37.- Rolandi E, Magnani G, Sannia A, Barreca T: Evaluation of PRL secretion in elderly subjects. Acta Endocrinológica 100: 351-357, 1982.
- 38.- Pearson CH, Llerena O, Llerena L, Molina A, Butler T: Prolactin-dependent rat mammary cancer: A model for man? Trans Assoc Am Physicians 82: 225-238, 1969.
- 39.- Kwa HG, Cleton F, Wang DY: A prospective study of plasma prolactin levels and subsequent risk of breast cancer. Int J Cancer 28: 673-676, 1981.

- 40.- Levin PA, Malarkey WB: Daughters of women with breast - cancer have elevated mean 24-hour prolactin (PRL) levels and a partial resistance of PRL to dopamine suppression. J Clin Endocrinol Metab 53: 179-183, 1981.
- 41.- Henderson BE, Ross RK, Pike MC: Endogenous hormones as a major factor in human cancer. Cancer Res 42: 3232-3239, 1982.