



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

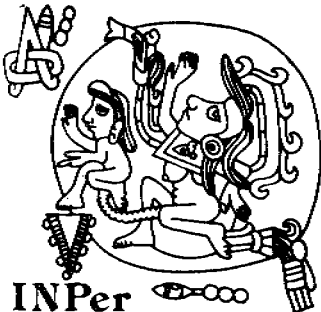
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

AMENORREA GALACTORREA NORMOPROLACTINEMICA
UNA VALORACION DE EL ESTADO FISIOPATOLOGICO

TESIS

Para obtener el Título de
LA ESPECIALIDAD DE GINECOBSTETRICIA
P r e s e n t a

GILBERTO APODACA GALLEGO



Asesor: Dr. Hans L. Porias Cuellar

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



DIRECCION DE ENSEÑANZA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Gilberto Apodaca
Castro

FECHA: 1- Julio 2008

FIRMA: [Firma]

INDICE

. Antecedentes	1
. Hipotesis	12
. Objetivos	14
. Material y Metodos	15
. Resultados	18
. Discusion	26
. Conclusiones finales	29
. Bibliografia	31

ANTECEDENTES

Ya Celso en tiempos pretéritos relataba la presencia de galactorrea como un signo anormal que alteraba la fertilidad. En 1855 Chiari informa un caso de Galactorrea - Amenorrea , para que en 1882 Frommel formalizara su existencia. Esta observación es vista desde entonces en múltiples ocasiones bajo el nombre de tres entidades clínicas :

- A) Síndrome de Chiari- Frommel : galactorrea - amenorrea postparto
- B) Síndrome de Forbes- Albright (1951) : galactorrea- Amenorrea relacionado con tumor hipofisario.
- C) Síndrome de Argonz- Ahumada -Del Castillo (1953) : galactorrea amenorrea sin antecedentes ginecóbstericos y sin evidencia de adenoma hipofisario. (1)

La palabra galactorrea proviene del griego galactos que significa leche y rea que significa flujo . Este es un término referido, cuando se produce la secreción láctea proveniente de la mama , pudiendo ocurrir espontáneamente o mediante la expresión manual, en ausencia de embarazo y puerperio. Durante la pasada década el desarrollo del radioinmunoanálisis con alta sensibilidad para detectar prolactina humana (PRL) y las nuevas técnicas neuroradiológicas se ha expandido el conocimiento de la lactancia no puerperal y la presencia de adenomas hipofisarios en un

importante número de los casos.(2) La similitud con la hormona de crecimiento y la baja concentración de PRL en el tejido hipofisario propició que su descubrimiento y aislamiento se retardara hasta las postrimerias de los años 60. Numerosas observaciones experimentales y otras clinicas ,como la ausencia de cambios acromegálicos en pacientes con galactorrea y los estudios histológicos y de bioensayo en el tumor hipofisario de una mujer con galactorrea que demostró bajas concentraciones de hormona del crecimiento y muy altas de PRL cuya actividad no se neutralizó con el anticuerpo de la hormona de crecimiento, sugerían que la PRL es una hormona específica y con características propias en el humano ,como ya había sido encontrado en animales en 1928.

Fuó hasta 1970 cuando Frantz pudo identificar esta hormona en la sangre . La comprobación de su existencia hubo de esperar hasta 1971 , cuando dos grupos de investigadores en forma independiente y con breve intervalo de tiempo, informaron del aislamiento de la hormona humana . Así para 1973 el primer grupo encabezado por Lewis propuso una secuencia incompleta de aminoácidos, y desde 1977 se conoce que se trata de una molécula de 198 aminoácidos , hormona peptídica que es producida primariamente en la pituitaria anterior en las células especializadas hoy conocidas como lactotropos, que es estimulada por el hipo -

talamo , la secreción de PRL está bajo control tónico e inhibida por el factor inhibitorio de PRL , que es regulado por el hipotalamo dentro del sistema hipofiseal porta y conducida a la glándula pituitaria anterior . El factor inhibitorio de PRL es regulado por mecanismos dopaminérgico (2,3,4,) y ha sido propuesto que el factor inhibidor de PRL es la misma dopamina.

La lactancia es un complejo biológico funcional que requiere la coordinación de algunas hormonas actuando con una secuencia longitudinal . Antes del embarazo el lugar que toma la mamogénesis sobre la influencia dominante de los estrógenos , progesterona, y PRL con acción permitida por la insulina , hormona tiroidea - esteroides adrenales y hormona del crecimiento . Durante el embarazo los niveles circulantes de estrógenos , progesterona , PRL , lactogéno placentario se incrementan y fomentan el desarrollo de la glándula mamaria . La lactancia sin embargo es - prevenida por un efecto inhibitorio de estrógenos sobre receptores de PRL presentes en la glándula mamaria y de esto sólo el calostro es formado en el tejido alveolar durante el embarazo (2,3) , después del parto hay un decremento repentino en la circulación de estrógenos y progesterona y en contra parte la acción de la PRL sobre el tejido mamario es la que inicia la lactancia . La PRL se incrementa en el postparto y gradualmente - disminuye hasta obtener un rango normal en 1 a 2 meses después

del parto a pesar de continuar la lactancia , pero en cada succión es capaz de provocar una elevación aguda de PRL . (3,4,5,6) En general los pacientes con hiperprolactinemia (HPRL) presentan galactorrea , se ha reportado esta asociación hasta en un 77 % de los casos (2,4,5,6) existe sin embargo HPRL sin galactorrea por lo que el médico se ha visto precisado a determinar PRL en mujeres con alteración del ciclo menstrual . En resumen podríamos considerar que la galactorrea es un marcador clínico de la existencia de HPRL . Reportes (7,8,9,10) de galactorrea con niveles normales de PRL implican una incógnita en los mecanismos fisiopatológicos operantes .

Los mecanismos reguladores de la secreción de PRL contienen elementos de estímulo vigentes como la Tiroliberina (TRH) estrógenos etc. pero se considera que el factor más importante para mantener niveles de PRL normales es la acción inhibitoria de la dopamina y por lo tanto la HPRL puede ser relacionada a diferentes causas :

- 1.- Un incremento de factores estimuladores
- 2.- Una deficiencia del efecto de factores inhibitorios
- 3.- La interacción de ambos

La HPRL puede ser causada por:

- a) Alteraciones endocrinas
- b) Tumor hipofisario productor de PRL
- c) Disfunción hipotalamo-hipofisis con deficit de dopamina
- d) Efectos provocados por lesiones

El exceso de PRL puede llevar al hipogonadismo y por lo tanto galactorrea , los cuales pueden ser los primeros síntomas y signos . Investigaciones clínicas sugieren que el 13 al 30 % de la población con amenorrea secundaria cursan con HPRL (11) . Mientras que algunas mujeres acuden al médico refiriendo pérdida de la libido , galactorrea , la mayoría refiere trastornos menstruales que varían desde oligomenorrea , amenorrea , hasta ciclos menstruales regulares asociados a esterilidad (11,12)

La existencia de tumor hipofisario además de los efectos sistémicos puede dar lugar a compresión de estructuras vecinas a la glándula , que por su estratégica posición ocasionaría un grupo de manifestaciones neurológicas de particular importancia , dentro de estas manifestaciones se comprenden:

- a) Síndrome quiasmático ; que afecta el segundo par craneal y que se manifiesta clínicamente por disminución progresiva de los campos visuales y hemianopsia que puede incluso llegar a la amaurosis .
- b) Síndrome oculomotor ; afecta a los pares craneales II,IV y VI , sus manifestaciones principales son diplopía estrabismo.
- c) Hipertensión endocraneana ; con sus manifestaciones características .
- d) Síndrome hipotalámico ; que puede manifestarse como dis

termorregulación , disrritmia vigilia sueño

e) Síndrome piramidal .

Estas repercusiones neurológicas de los tumores de hipófisis obviamente no son exclusivas del prolactinoma y cualquier situación compresiva supra o paraselar pueden desencadenarlas . Si el trastorno hipotalámico o hipofisario condiciona secreción anormal de otras hormonas , esta alteración puede manifestarse antes de que aparezcan los síntomas o signos de HPRL , por lo tanto debe considerarse en pacientes con galactorrea e HPRL la posibilidad de un tumor hipofisario ya que ha sido reportado en el 20% de casos con galactorrea y 34 % de casos con amenorrea galactorrea . Los adenomas hipofisarios productores de PRL son los más frecuentes vistos en la práctica clínica y se estima que uno de cada tres produce en forma autónoma PRL y en ocasiones la no detección de un microadenoma no elimina su existencia. La extensión supraselar de tumores hipofisarios secretores de PRL - pueden condicionar HPRL , Síndrome de Cushing , Acromegalia o tumores cromóforos de función indefinida por bloqueo en la secreción del factor inhibidor de PRL y ha sido asociada en el 5 al 42 % de pacientes con acromegalia con mayor frecuencia ya que pueden tratarse de tumores mixtos con hiperplasia de lactotropos y somatotropos . Otro tipo de lesiones para hipofisarias - pueden causar HPRL y galactorrea por bloqueo en la liberación del factor inhibitorio de PRL como la sarcoidosis , histiocitosis X , granuloma eosinófilo , hemocromatosis , tuberculosis , -

y también en el síndrome de silla turca vacía . (13,14,15)
Se ha informado que hay factores psicogénicos que perturban el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis en mujeres sujetas a tensión emocional y por lo tanto fisiológicas:

CAUSAS FISIOLÓGICAS DE SECRECIÓN AUMENTADA DE PRL

sueño

actividad física

stress

hipoglicemia

estimulación de los pezones

coito

estrógenos

embarazo

fase de vida perinatal

lactación post-parto

Algunos estudios realizados acerca de alteraciones psicológicas en pacientes con síndrome de amenorrea galactorrea , Tyson y --

Andreasson estudiaron un grupo de pacientes con amenorrea galactorrea posterior al uso de anticonceptivos hormonales y encontraron un alto grado de ansiedad como un común denominador .

Así mismo Zacurr y colaboradores en grupo de pacientes con este síndrome encontraron que existía un perfil de personalidad caracterizado por ansiedad , depresión , síntomas histéricos .

En otro trabajo se menciona que las pacientes con HPRL pueden tener una vulnerabilidad biológica expresada con una liberación excesiva de PRL en respuesta a una tensión emocional provocada por factores medioambientales . Miyabo y colaboradores estudiaron un grupo de pacientes neuróticas practicando determinaciones de PRL y estudio psicológico encontrando un incremento de PRL .

Nunes y Sobrinho estudiaron un grupo de pacientes con galactorrea con y sin tumor hipofisario encontrando que los resultados de las pruebas psicológicas eran normales sin patrones típicos .

En este estudio se concluyó que las pacientes tenían personalidades dependientes e inmadurez y que los prolactinomas pueden desarrollarse como resultado de una estimulación crónica de la hipófisis . (16,17)

Existen sustancias farmacológicas capaces de producir HPRL y a su vez inhibir la producción de PRL :

SUSTANCIAS CON PROPIEDADES FARMACOLOGICAS PARA
ESTIMULAR PRL

- depletan los depósitos centrales de dopamina
 - metildopa
 - reserpina
 - bloquean los receptores dopaminérgicos en el lactotrofo
 - metoclorpramida
 - clorpromazina
 - haloperidol
 - estimulan el lactotrofo
 - TRH, estrógenos(antagonistas)
 - antagonistas del receptor opioide
 - naloxona
-

INHIBEN PRL

- L-dopa
 - Agonistas de la dopamina
 - bromocriptina
 - lergotril
 - lisurida
 - metergolina
-

En el hipotiroidismo primario , la disminución de los niveles de T_3 y T_4 condicionan la elevación de TRH , esta elevación explicaría la presencia de galactorrea pues se ha demostrado que la TRH estimula la liberación de PRL. Esto ha sido considerado por algunos autores como uno de los principales factores para la liberación de dichas hormonas, sin embargo no siempre es fácil explicar la fisiopatología en los casos de disfunción tiroidea . En las enfermas en las que se asocia galactorrea e hipotiroidismo con anovulación o deficiencia lútea , además de la terapéutica sustitutiva de tiroides deberan recibir Br , la cual en hiperprolactinemia y esterilidad restauran en más del 80 % de los casos ovulación .(18,19) S^{ra} ha descrito que la galactorrea se puede presentar a enfermedades que estimulan los nervios aferentes como son los quemaduras , tabes dorsal , herpes zoster , o intervenciones quirúrgicas en la pared torácica encontrándose en todas ellas cifras elevadas de PRL (20) .

La presencia de HPRL y su asociación con galactorrea como se había mencionado antes ha sido motivo que esta última pueda ser considerada como un marcador clínico de la elevación de la hormona , y efectivamente así sucede en la mayoría de los casos . Es por lo tanto de extrañarse que en presencia de galactorrea existan niveles normales de PRL , lo cual ya ha sido reportado SE ha relacionado también que habitualmente las alteraciones -

del ciclo menstrual son dependientes de HPRL ya que existe la posibilidad de que el incremento de PRL puede causar alteraciones a nivel de estructuras ováricas (22) . Hoy en día se está enfocando la atención a una alteración en los fenómenos neurorreguladores que entrelazan los aspectos funcionales a nivel central pero principalmente hipotalámicos como son el hecho de que en la HPRL existe un mayor recambio y tono dopaminérgico a nivel de la eminencia media lo cual puede condicionar un efecto inhibitorio sobre las neuronas que regulan la secreción de la hormona liberadoras de gonadotropinas (GnRH).

De gran interés resulta el poder explicar algunos casos en los cuales existe amenorrea y galactorrea pero con repetida normalidad en las determinaciones basales de PRL . No existe una explicación fisiopatológica que permita esclarecer estos casos.

Con estos antecedentes y con el interés de lograr un mayor conocimiento de los mecanismos operantes bajo estas circunstancias establecemos la siguiente hipótesis:

HIPOTESIS

La secreción láctea ha sido considerada como un marcador clínico de HPRL y efectivamente , la galactorrea en la mayoría de los casos tiene una correlación con niveles elevados de PRL y además el agonista dopaminérgico Br disminuye los niveles de esta hormona y reduce o nulifica la galactorrea .

En algunos reportes (21,22,23) se ha establecido la posibilidad de galactorrea con niveles normales de PRL pero continúa siendo difícil de explicar su fisiopatología . En la siguiente tabla establecemos algunas de las posibles teorías existentes al respecto .

CONCEPTOS FISIOPATOLÓGICOS OPERANTES PROPUESTOS EN GALACTORREA NORMOPROLACTINEMICA

- Aumento de la capacidad del receptor en su expresión de respuesta biológica aún con niveles de PRL normales (22)
- Isoprolactinas o diferentes moléculas de PRL no detectables por radioinmunoanálisis habituales (28)
- Factores psicogénos o neurogénicos habitualmente en personas neuróticas o con tendencia a la depresión que aumentan PRL en circunstancias como stress , sueño profundo retornando

rápidamente a niveles normales lo que dificulta su detección (16,17) .

- Hiperprolactinemia en época previa al estudio condicionada por embarazos , fármacos o por alteraciones en la regulación de la secreción de PRL y que causa como efecto secreción lactea a pesar de haberse normalizado (31) .
- Efectos locales mamarios aún con PRL normal debido a alteraciones en otras hormonas con efecto trófico sobre el tejido mamario (21,22) .

OBJETIVOS

Bajo la premisa de que es y probablemente será difícil establecer en forma práctica los mecanismos operantes pero con el fin de tratar de establecer algunas características se estableció un estudio comparativo entre un grupo de mujeres con amenorrea galactorrea con normoprolactinemia (N) (n=25) .Cuatro mujeres con severa hiperprolactinemia , amenorrea , galactorrea (M) y cuatro mujeres con severa HPRL , amenorrea y galactorrea y evidencia de tumor hipofisario (T) estableciéndose comparaciones entre niveles hormonales basales , respuesta al bloqueador de dopamina metoclorpramida (MCP) y respuesta a una dosis oral de bromocriptina (Br) .

MATERIAL Y METODOS

De acuerdo al estudio clinico , hormonal y de gabinete se establecieron los tres grupos de la siguiente manera :

Grupo N - 5 mujeres con amenorrea galactorrea y con PRL en un rango de 4-18 ng/ml (mínimo 6 determinaciones por paciente .

Grupo M - 4 mujeres con amenorrea galactorrea y con PRL en un rango de 32-67 ng/ml y sin evidencia de tumor hipofisario .

Grupo T - 4 mujeres con HPRL severa en un rango de 128-1215 ng/ml y con evidencia de tumor por estudio radiológico y/o tomográficos .

DATOS GENERALES

Edad de 18-27 años .Amenorrea primaria 1 caso secundaria de 5-13 meses , galactorrea moderada 2 casos, severa 3 casos , ultrasonografía: 1 caso utero y anexos hipotróficos, tres casos sugestivos de ovarios poliquisticos .

GRUPO M Rx de cráneo normal , 1 tomografía de silla turca normal. Edad de 21-28 años , amenorrea de 3-24 meses galactorrea moderada en los 4 casos, ultrasonido normal , Rx de silla turca normal 3 tomografías lineales normales .

GRUPO T Edad 23-32 años , amenorrea 8 meses a 3 años galactorrea severa 5 casos , moderado 1 caso ultrasonido hipotrofia 1 caso, RX de cráneo crecimiento tres casos , doble piso presente en 4 casos . Tomografía lineal dos casos sugestivos de tumor. Tomografía axial computarizada , masa tumoral en dos casos .

Cada una de las pacientes fue sometida a dos pruebas ; la primera de ellas consistió en la valoración de cambios registrados en PRL y hormona luteinizante(LH) después de administrar MCP y la segunda efectuada una semana después que consistió en valorar los cambios de PRL y LH después de la ingesta de Br .

El diseño experimental fué realizado en la siguiente forma: Después de ayuno nocturno a las 0800 .H. se canalizó una vena del antebrazo sosteniendose permeable con solución salina isotónica . A través del cateter se colectaron tres muestras de

sangre basales con 15 minutos de intervalo . Una vez obtenida - la muestra se administró 1 ampolleta de MCP de 10mg intravenosa directa con un muestreo posterior cada 15 minutos durante 1 hora . Una semana después y en las mismas condiciones después de haberse obtenido la tercera muestra basal ,se administró una tableta de Br de 2.5 mgrs por via oral . El muestreo posterior fue diseñado para ser representativo de cada 30 minutos tomándose dos muestras cinco minutos antes y cinco minutos después (ejemplo: para el valor de 60 minutos se tomaron muestras a los 55 y 60 minutos y el promedio de valores fué calificado como - representativo de los 60 minutos) hasta completar los 240 min. La sangre fué centrifugada y el plasma congelado a - 20° hasta su utilización para el R.I.A. en las muestras basales se determinaron LH y PRL además de hormona foliculoestimulante (FSH) estradiol(E₂) estrona (E₁) progesterona (P) por radioinmunoanálisis (24,25,26,27) mientras que las muestras post MCP o post Br fueron efectuadas determinaciones de PRL y LH .

En las pacientes del grupo N , el perfil tiroideo fué realizado por medio de Kit comercial en el departamento de medicina nuclear .

El analisis de datos comparativos (prueba de T de Student parea da y de dos colas) fué realizado por la computadora TI 58C .

RESULTADOS

En la siguiente tabla se encuentran señalados los valores basales hormonales .

VALORES HORMONALES PROMEDIO DE CADA GRUPO

GRUPO	N	M	T
FSH mIU/ml	8+/-5	10+/-3	8+/-3
LH mIU/ml	34.3+/-12	12+/-4	13+/-6
PRL ng/ml	11.6+/-8	43+/-15	569+/-810
E ₂ pg/ml	32 +/-15	47+/-12	63+/-35
E ₁ pg/ml	122 +/-34	83+/-21	99+/-16
TSH uU/ml	2.8+/-1.2		
T ₄ ug/dl	8.9+/-3		

Contrasta un valor estadísticamente superior de LH (P 0.001) en el grupo N en comparación con los restantes y obviamente los niveles de PRL menores , siendo el máximo valor de PRL del grupo T (p 0.001) .

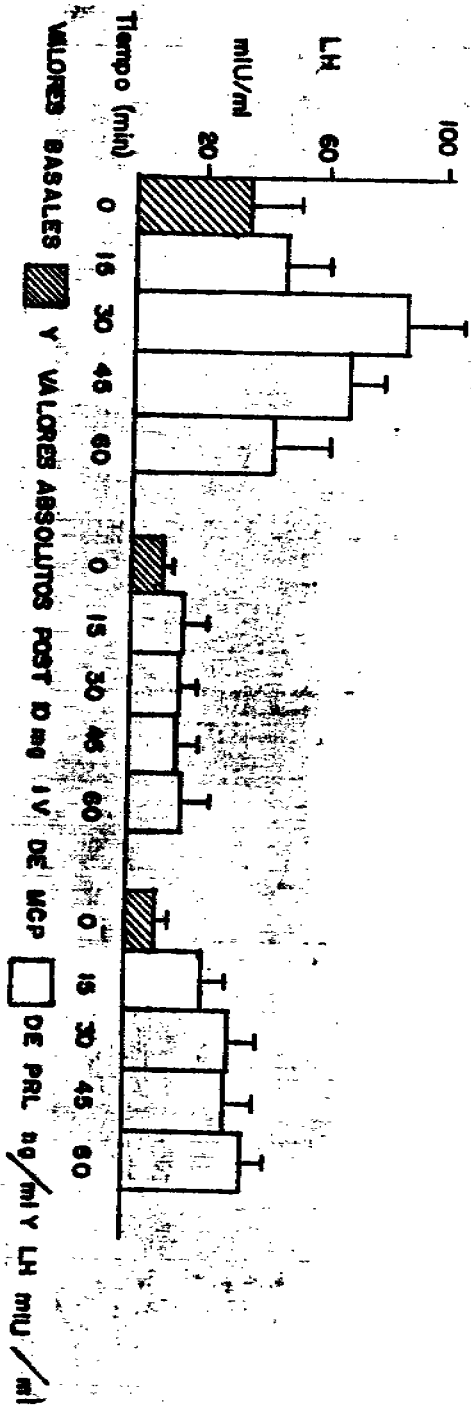
En los tres grupos los valores de FSH fueron similares . Siempre menores que LH y la E_1 superaba a E_2 no existiendo diferencias entre los tres grupos en relación a las dos hormonas .

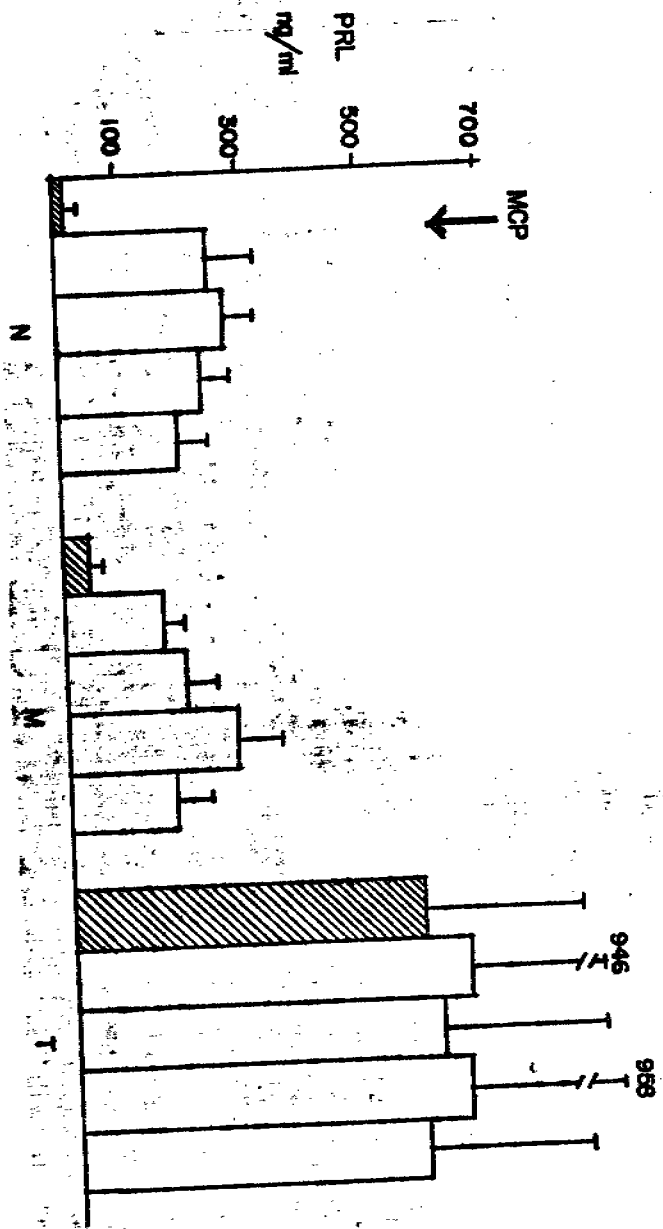
En las figuras 1,2,3, y 4 se muestran los cambios de PRL y LH expresada en valores absolutos y cambios netos en relación a los valores basales promedios .

Se observó un mayor incremento de PRL en mujeres del grupo N ($p < 0.001$) aún que el nivel de aumento de mujeres del grupo M también superó estadísticamente al grupo T ($p < 0.05$) en otras palabras la respuesta fué mínima en mujeres con severa hiperprolactinemia y tumor . El comportamiento de LH fué muy claro en el grupo N y T con un incremento mayor que en el grupo M (0.001) .

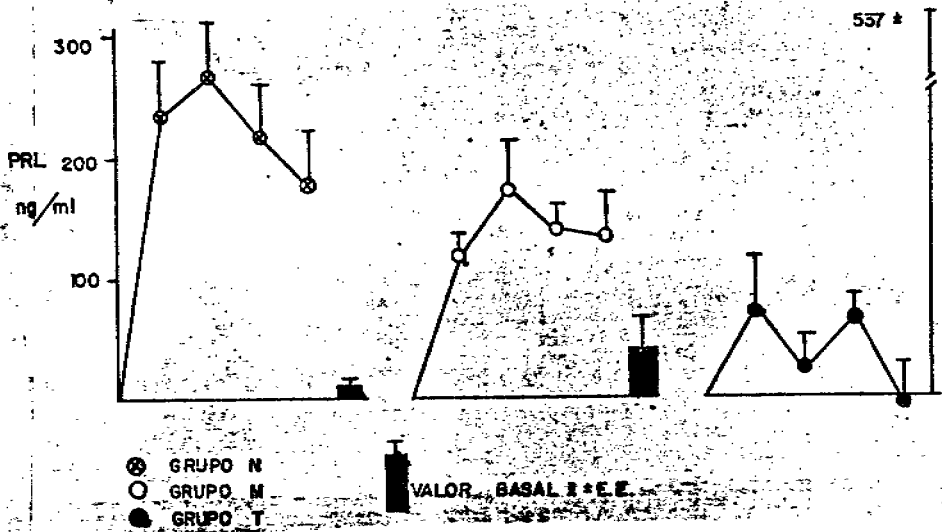
En la prueba de Br el descenso de PRL en forma progresiva fué evidente después de los 90 minutos , alcanzando su máximo a los 240 minutos en el grupo N en algunos casos el valor de PRL fué menor a la sensibilidad del método (2ng/ml) proporcionalmente la disminución progresiva fué similar en los tres grupos estudiados a pesar de que en el grupo T algunas pacientes sostenían valores de PRL superiores a 100ng/ml .(Fig. 5,6)

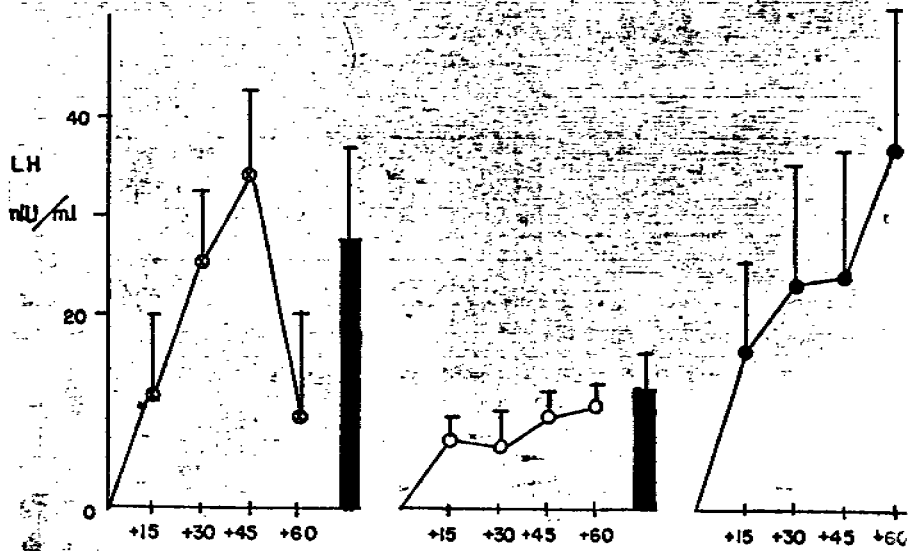
Los niveles de LH no mostraron en ningún caso un cambio definitivo ya que el patrón general fué de valores mayores o menores en relación a la basal .

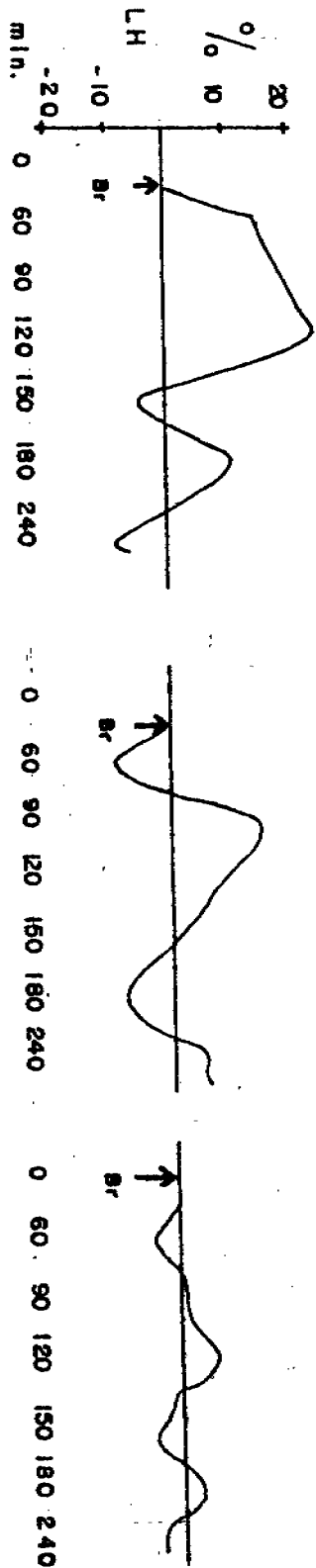




INCREMENTO NETO (PRL .ng/ml) (LH mUI/ml) \pm E.E. POST 10mg IV DE METOCLOPRAMIDA,
 EN RELACION AL VALOR BASAL CONSIDERADO COMO 0.







DESCENSO ABSOLUTO DE PRL (ng/ml) Y CAMBIO PORCENTUAL SOBRE EL VALOR BASAL DE LH DESPUES DE ADMINISTRAR 2.5 mg DE BROMOCRIPTINA ORAL.



DISCUSION

El propósito de la presente investigación no incluye una evaluación de validez de los mecanismos operantes en galactorrea normo prolactinémica indicadas anteriormente . En el grupo de mujeres con amenorrea galactorrea (N) se presentaron fenómenos que requieren un análisis detallado con el propósito de tratar de aclarar algunos de los mecanismos que expliquen el porqué los niveles de PRL se encuentran dentro del rango normal .

La respuesta de PRL aumentada después de administrado el bloqueador del receptor de Dopamina indica indirectamente que la disponibilidad de la dopamina a los lactotropos está aumentada y es de suponerse que debido a ello los niveles de PRL basal son normales .

Al compararse esta respuesta de incremento de PRL con el grupo M es definitivamente mayor siendo más notable al compararse con el grupo T ($p < 0.001$) . En forma comparativa la respuesta del grupo N es mayor a mujeres normales durante la etapa temprana de la fase folicular (32) y discretamente menor a lo reportado en el síndrome de ovarios poliquísticos (33,34) .

En mujeres normales la administración de MCP no modifica los niveles de LH y en estados de hiperprolactinémicos el incremento de LH se ha relacionado a dos fenómenos plenamente demostrados , uno es el incremento del tono dopaminérgico (35,36) y el

otro es un recambio mayor de dopamina a nivel tuberoinfundia - lar (38,37) aumentando su concentración en la eminencia media y ejerciendo así una influencia negativa sobre las neuronas GnRH (32) que a su vez traduce en alteraciones en los niveles basales de gonadotropinas, alteración en el patron pulsátil de las mismas, significándose como uno de los mecanismos de mayor certeza para explicar el por qué la elevación de PRL provoca alteraciones del ciclo menstrual.

En el grupo E el incremento de LH post MCP similar al grupo T aparenta que estas mujeres desde el punto de vista funcional la dopamina a nivel hipotalámico se comportan en mujeres hiperprolactinémicas.

El hecho controversial resulta al analizar el aumento de LH en el grupo E en sus niveles basales, similares a los encontrados en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) debemos recordar que en tres casos el estudio ultrasonográfico mostró imágenes sugestivas de SOP) por lo que resulta difícil precisar hasta donde la dopamina esta ejerciendo su acción negativa o que el ambiente hormonal propio del SOP es capaz de sensibilizar a las neuronas hipotalámicas productoras de GnRH. Además de conferir una mayor susceptibilidad a los gonadotropos (38,39). Al respecto podríamos aceptar que existe el mayor recambio de dopamina, que incrementa su concentración en la emi-

nencia media y que existe la influencia negativa sobre GnRH pero no es suficiente para evitar que los niveles basales de LH se incrementan debido al ambiente estrógeno persistente con predominio de E_1 .

Este fenómeno ya ha sido valorado (35) en mujeres que presentan hiperprolactinemia y SOP en las cuales LH estaba incrementada en forma basal pero respondían con aumento de LH ante la administración de MCP .

Comparativamente el grupo M y T tienen una diferencia , ya que el aporte de dopamina sugiere ser mayor en M que en T a nivel hipofisario debido a que la PRL incrementa post MCP en forma más marcada ($p < 0.001$) que en T . Con respecto a LH post MCP en forma más marcada presenta un incremento en el grupo T que en el M , lo cual puede sugerir que el trastorno de recambio de dopamina y su biodisponibilidad a los lactotrofos está alterado en mayor grado en mujeres con prolactinoma e hiperprolactinemia severa . La respuesta a Br muestra un descenso en los tres grupos llegando a niveles inferiores a 2 ng/ml (menores a la sensibilidad del método empleado) en el grupo N el análisis de descenso proporcional no muestra diferencias significativas entre los grupos estudiados .

El hecho de que LH no se modifique con una dosis aguda de Br implica que el agonista dopaminérgico no tiene una acción directa

sobre receptores dopaminérgicos que regulan las neuronas de GnRH y que los cambios que provoca a largo plazo recuperando niveles normales y su patrón pulsátil normal son probablemente secundarios a modificar las influencias de dopamina sobre lactotropos, es disminuir la PRL y evitar indirectamente la acción negativa de dopamina sobre las neuronas de GnRH (40) .

Con los datos obtenidos recalcamos que no es posible evaluar las posibles causas contempladas como explicativas de la normoprolactinemia sin embargo estos datos son compatibles con la posibilidad de que las mujeres del grupo M presentaron hiperprolactinemia en otra época previa al estudio , y que la dopamina logra una mayor disponibilidad manteniéndose niveles normales de PRL en estado basal pero no evitara dejar como consecuencia un mayor recambio de dopamina con influencia negativa sobre las neuronas de GnRH o que estas pacientes solamente durante situaciones especiales como stress severo o sueño profundo por ejemplo presentaran aumento de PRL no detectable durante los estudios pero si con la suficiente capacidad de modificar la concentración de dopamina en el hipotálamo .

CONCLUSIONES FINALES

Evidentemente el control dopaminérgico es variable con diversas condiciones , muy claro ha resultado una mayor participación

como fuerza negativa sobre las neuronas de GnRH en mujeres con tumor hipofisario productor de PRL tal como se establece en el grupo T y en el grupo reportado por Quigley (32)

En menor grado parece influir sobre las neuronas de GnRH en mujeres con moderada hiperprolactinemia , grupo M pero la disponibilidad a nivel del lactotrofo es mayor que en T . Inexplícitamente existe una influencia negativa de dopamina sobre GnRH en el grupo de mujeres con M aún cuando los niveles basales de LH son superiores , existiendo además una gran disponibilidad de la dopamina hacia la hipófisis debido al gran incremento de PRL post MCP y el hecho de mantenerse los niveles normales de PRL por lo menos durante la época y condiciones del estudio. La posibilidad de otros mecanismos operantes queda abierta para posteriores estudios y así permitir una explicación integral de la normoprolactinemia con galactorrea y amenorrea .

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Koppelman M. , Jaffe M. , Rieth K. , Caruso R. , Loriaux L. Hyperprolactinemia , Amenorrhea and Galactorrhea :
Annals of Internal Medicine .1984 ; 100 : 115
- 2.- Sakiyama R. , Quan M. , Galactorrhea and Hyperprolactinemia : Obstet Gynecol Survey ; 1983 ; 38 : 689
- 3.- Turksay R. , Farber M. , Mitchell G. , Diagnostic and therapeutic modalities in women with galactorrhea. Obstet & Gynecol ; 1980 : 56 , 323
- 4.- Rodriguez S. , Diaz J. , Zerón J. , Neri A. , Importancia clínica de la galactorrea . Ginec obstet Mex. 1981 ; 49 ,
72
- 5.- Freeman D. , Jennings J. Crutch -induced galactorrhea and amenorrhea .Arch Intern Med . 1981 ; 141, 1847
- 6.- Cortés M. ,García R. , Zabala P. , Romeu A. Estudio de la función lactotropa y gonadotropa en pacientes con galactorrea normoprolactinémica. Rev esp. Obstet.Ginec.1982; 41 ,
189

- 7.- Larrea F. , Villanueva C. ,Cravioto M. , Escorza A. ,
Del Real O. Further evidence that big, big prolactin is
preferentially secreted in women with hyperprolactinemia
and normal ovarian function .Fertil Steril ;1985 :44 ,25
- 8.- Farkouh M. ,Packer M. , Frantz A. Large molecular size
prolactin with reduced receptor activity in human serum
high proportion in basal state and reduction after thyro-
tropin-releasing hormone .J Clin Endocrinol Metab 1979;48,
1026
- 9.- Corenblum B. , Taylor P. A rationale for the use of bromo-
criptine in patients with amenorrhea and normoprolactinemia
Fertil and Steril : 1980 ;34,239
- 10.-Assies J., Schellekens A. ,Touber J. The value of an intra-
venous TRH test for the diagnosis of tumoral prolactinaemia
Acta Endocrinol (Copenh) : 1980 ; 94,439
- 11.-Kato K. , Nijbe T. , Watanabe H. ,Mori T. ,Ohya H. , Masaoka
K. ,Ohkura T.,Kumasaka T. , The effect of bromocriptine on
estradiol-17 B in amenorrhic patients with normal and high
prolactin levels . In 7th Asian and Oceanic Congress of obs-
tetrics and gynaecology Melbourne, 1981 pp. 242

- 12.- Falaschi P. , Del Pozo E. , Rocco A. , Toscano V. , Petrangeli E. , Pompei P. , Frajese G. , : Prolactin release in polycystic ovary ; Obstet Gynecol ; 1980 .55,579
- 13.- Groff T. , Shulkin B. , Utiger R. , Talbert L. Amenorrhea galactorrhea, hyperprolactinemia and suprasellar pituitary enlargement as presenting features of primary hypothyroidism
Obstet Gynecol: 1984 ; 63 , 865
- 14.- Lachelin G. , Fadil S. , Yen S. Functional delineation of hyperprolactinemic-amenorrhea .J Clin Endocrinol Metab :
1977 ; 44 , 1163
- 15.- Antunes J. , Housepian E. , Frantz A. , Prolactin secreting pituitary tumors .Ann Neurol ;1977 ; 2,148
- 16.- Rojas L. , Sthory I. , Canales E. , Zarate A . Factores psicogénicos en el síndrome de amenorrea galactorrea. Ginec Obstet Mex: 1981 ;49, 291
- 17.- Davajan V. , Kletzky O. ,.The significance of galactorrhea in patients with normal menses , oligomenorrhea and secondary amenorrhea . Am J. Obstet Gynecol 1978 ;130 ,894

- 18.- Aisaka K. , Mori H. , Koike . , Mizutani K., Kigawa T.
Effects of bromocriptine on euprolactinemic anovulation
In ; Xth World congress of Gynecology and obstetrics ,
San Francisco (Calif) 1982 p. 543, Abstr No 2058
- 19.-Thorner M. , Edwards C. , Charlesworth M. ,Hoult P. ,
Rees L. , Jones A. Besser G. Experience in 82 pregnancies
in bromocriptine treated hyperprolactinemic women: Br Med J
1979 ;14,234
- 20.-Tolis G., Somma M. , Van Campenhout J. , Friesen H. Prolac-
tin secretion in sixty five patients with galactorrhea.
Am J Obstet Gynecol 1984 ; 118, 91
- 21.-Seppala M. , Lehtovirta P. , Rante T.; discordant patterns
of hyperprolactinemia and galactorrhea in secondary amenor-
rhea. Acta Endocrinol (Copenh) 1977;86,457
- 22.- DAgata R. , Sliffi A. , Maugeri G. , Dynamics of PRL relea-
se in galactorrheic normoprolactinemic women. Acta endocri-
nologica :1982 ;101 , 1

- 23.- Wortsman J. , Hirschowitz J. ; galactorrhea and hyperprolactinemia during treatment of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*: 1980 ; 55,460
- 24.- Yen S. , Llerena G. , Little B. ,; disappearance rates of endogenous luteinizing hormone and chorionic gonadotropin in man. *J Clin Endocrinol Metab*: 1968 ;28,1763
- 25.- Ehara Y. , Siler T. , Vanden Berg G. ; circulating prolactin levels during the menstrual cycle: Episodic release and diurnal variation . *Am J Obstet Gynecol* :1973 ;117,962
- 26.- Cortés V. , *Fisiologia ovarica I. Generalidades* . *Arch invest med. (Mex)* ;1973 ,4 .29
- 27.- Cortés V. , Gallegos A. , Bedolla T. Effect of paramethasone acetate on ovarian steroid and gonadotropins . I. Normal menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab* :1975;41,215
- 28.- Andersen A. , Pedersen N. , Djursing H. ; Bioactivity of prolactin in a women with excess of large molecular size prolactin persisten hyperprolactinemia and spontaneous conception. *Fertil Steril*. 1982 ;38,625

- 29.- Nunes M. , Sobrinho L. , Glhaz C. Psychosomatic factors in patients with hyperprolactinemia and or galactorrhea. Obstet Gynecol: 1980 ; 55,591
- 30.- Naguib Y. , Darwish N. ,Shaarawy A. Endocrinologic and psychologic aspects of galactorrhea associated with normal menstrual cycles. Int J Gynecol obstet: 1981;19,285
- 31.- Boyd I. , Spare A. , Bower B. Neurogenic galactorrhea. J Clin endocrinol metab :1978;47,1377
- 32.- Quigley M. , Judd S., Gilland G. Effects of a dopamine antagonist on the release of gonadotropin and prolactin in normal women and women with hyperprolactinemic anovulation . J. Clin Endocrinol Metab :1979 ;48 ,718
- 33.- White M., Ginsburg J. The hirsute female in. Endocrinology of human infertility: new aspects ed. P.G. Grosignani and B.L. Rubin. Academic Press London Toronto Sdney: 1981,307
- 34.- Porias H. , Hernandez Bueno J. Quigley M. Possible role of dopamine in chronic anovulatory disorders. Send for publication to Fertil Steril 1985. Abstract in the 7th international congress of endocrinology(2135) 1984

- 35.- Fuxe K. , Hökfelt T. , Löfström A. On the role of neurotransmitters and hypothalamic hormones and their interaction in hypothalamic and extrahypothalamic control of pituitary function and sexual behavior. In Maftolin F. , Ryan J. , J.Davies . Elsevier amsterdam. 1976 ;193
- 36.- Hökfelt T. , Fuxe K. effects of prolactin and ergot alkaloids on the tuberoinfundibular dopamine neurons, Neuroendocrinology:1972 ;9,100
- 37.- Quigley M. , Sheehan K. , Casper R. Evidence of increased dopaminergic and opioid activity in patients with hypothalamic hypogonadotropic amenorrhea . J Clin Endocrinol metab 1980 ;50 ,949
- 38.- Rebar R. , Judd H. , Yen S. :Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome . J. Clin invest. 1976 ;57,1320
- 39.-Yen S. , Vela P. , Rankin J. Inappropriate secretion of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease . J Clin Endocrinol Metab .1970 30,435

40.- Evans W. , Rogol A. , MacLeod R. Dopaminergic mechanisms and luteinizing hormone secretion .Acute administration of the dopamine agonist bromocriptine doesnot inhibit luteinizing hormone release in hyperprolactinemic women .
J. Clin. Endocrinol Metab . 1986;50, 103