



# Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina  
División de Estudios de Posgrado

## EVALUACION DINAMICA DE LA PROLACTINA EN MUJERES CON GALACTORREA NORMOPROLACTINEMICA

Trabajo de Tesis para Obtener el Grado de Especialista en  
Ginecología y Obstetricia  
Presentado por:

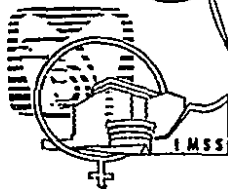
Edgardo Martín García Hernández

Tutor: Dr. Carlos Morán Villota

*Carlos E. Morán V.*  
Sección de Ginecología Endocrina y Unidad de  
Investigación en Endocrinología, Hospital de  
Gineco-Obstetricia "Luis Castelazo Ayala"  
Instituto Mexicano del Seguro Social

México D. F., febrero de 1989.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**





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.

## INDICE

	Página
Resumen	
Introducción	1
Objetivo	3
Hipótesis	4
Material y Métodos	5
Resultados	7
Discusión	9
Referencias	11
Tablas y Figuras	

## ABSTRACT

Twelve patients with galactorrhea and normal prolactin (PRL) levels and seven women without galactorrhea were studied. The hormonal thyroid function tests were normal in all the subjects. The growth hormone (GH) was elevated ( $>5$  ng/mL) in three patients with galactorrhea. Daily PRL secretion rhythms in nine galactorrheic patients and seven controls were performed and blood samples were obtained at four hour intervals. The greatest rise was at 4:00 h in the group with galactorrhea and at 24:00 h in the control group; furthermore, the PRL increments between 4:00 h and 16:00 h of both groups were statistically significant ( $p < 0.027$ ). There were four abnormal PRL secretion rhythms when compared to controls. PRL chromatographies in the serum of two patients with galactorrhea were done; the chromatographic pattern was normal in one and abnormal in the other, which showed multiple peaks suggesting the presence of PRL isohormones not usually present. This work shows that there can be several etiopathogenic mechanisms in women with normoprolactinemic galactorrhea such as GH elevation, abnormal daily PRL secretion rhythms and the presence of multiple PRL isohormones. All of these mechanisms are not usually associated between them.

## RESUMEN

Se estudiaron doce pacientes con galactorrea y niveles normales de prolactina (PRL) y siete mujeres sin galactorrea. En el grupo de pacientes con galactorrea, las pruebas hormonales de función tiroidea fueron normales. La hormona de crecimiento (GH) se encontró elevada ( $>5$  ng/mL) en tres mujeres del grupo de estudio. Se practicaron ritmos diarios de secreción de PRL con toma de muestras cada cuatro horas en nueve pacientes con galactorrea y las siete mujeres del grupo testigo, encontrando que la mayor elevación se presentó a las 4:00 h en el grupo con galactorrea y a las 24:00 h en el grupo testigo; además, los incrementos de la PRL entre las 4:00 h y las 16:00 h de ambos grupos, presentó una diferencia estadísticamente significativa - ( $p < 0.027$ ). Se obtuvieron cuatro ritmos anormales de PRL en relación a los controles. Se efectuó cromatografía de PRL en el suero de dos pacientes con galactorrea, encontrando un patrón cromatográfico normal en una de ellas y otro anormal, apreciando múltiples "picos" sugestivos de la presencia de isohormonas de PRL que habitualmente no están presentes. Los resultados de este trabajo indican que en las pacientes con galactorrea y normoprolactinemia pueden existir varios mecanismos etiopatogénicos, como son la elevación de la GH, los ritmos diarios de secreción de PRL anormales y la presencia de múltiples isohormonas de PRL, los cuales generalmente no se encuentran asociados entre sí.

## INTRODUCCION

La galactorrea generalmente es el resultado de un incremento en la secreción de prolactina (PRL), debido a un tumor hipofisiario (1,2), una enfermedad hipotalámica (3), hipotiroidismo (4) o ciertas drogas como tranquilizantes, antieméticos y antihipertensivos (5).

En algunas series 28 a 55% de las pacientes con galactorrea tienen niveles normales de PRL en suero (6,7). El mecanismo por el cual se presenta la galactorrea en estas pacientes es desconocido, pudiendo deberse a una hiperprolactinemia de tipo intermitente (7-10), sensibilidad aumentada del receptor (9) o a un aumento en alguna de las variantes de masa de PRL (8,9). También podría ser simplemente la secuela clínica de un aumento previo de la PRL por cualquier causa, ya que la hiperprolactinemia es necesaria para el inicio de la lactogénesis mas no para su mantenimiento (11,12).

La secreción de PRL presenta un ritmo fisiológico (9,13,14), con elevaciones nocturnas que se inician poco después del inicio del sueño, las cuales son mayores durante el sueño sin movimientos oculares rápidos (13,14); durante las fases folicular y lútea tardía las elevaciones son mucho menores que en la fase lútea temprana (14). Hay controversia sobre los niveles de PRL en suero en pacientes con galactorrea normoprolactinémica (15) y en un estudio se observó hiperprolactinemia nocturna en pacientes con este problema (14).

La hormona de crecimiento (GH) también posee actividad lactogénica (16) y los pacientes con acromegalia pueden presentar galactorrea con niveles normales de PRL (17).

En las pacientes con galactorrea normoprolactinémica no se han observado

anormalidades en la regulación de PRL en pruebas dinámicas con hormona liberadora de tiotropina (TRH) (10,15,18), antagonistas dopaminérgicos (15) o con hipoglucemia inducida con insulina (15,18).

Se ha mencionado que el antisuero empleado en el radioinmunoanálisis (RIA), no reconoce todas las formas de PRL circulante (9,19), pero la mayor parte de los trabajos publicados refieren una inmunorreactividad igual para todas las formas de PRL (15).

Se han identificado tres distintas variantes de masa de PRL: 1) PRL pequeña con un peso molecular de 22 000 daltons, la cual parece tener la mayor actividad biológica y representa el 80% del total de la PRL circulante, 2) la PRL grande con un peso molecular de 50 000 daltons aproximadamente, la cual representa un 8-10% de la PRL del suero y 3) la PRL gigante con un peso molecular aproximado de 100 000 daltons representando menos del 10% de la PRL total (20-23). Se han descrito además otras formas de PRL glucosilada, de peso molecular ligeramente mayor a la pequeña PRL, las cuales están unidas a un grupo carbohidrato (24). Se ha observado que durante el embarazo se presentan modificaciones en las proporciones de los diferentes tipos de PRL circulante, con un aumento en las formas más pesadas en la mitad de la gestación (25). Una variante de PRL de 16 000 daltons se identificó en hipófisis de rata, pero no en hipófisis humana o en la circulación y tiene mayor actividad mitogénica (26). Además se ha encontrado inmunorreactividad para PRL en péptidos de menor peso molecular, los cuales corresponden a segmentos de la molécula original (24). La participación de estas isohormonas de PRL en la fisiopatología de la galactorrea normoprolactinémica no se conoce con exactitud, aunque existe un informe donde no se encontraron alteraciones en el patrón cromatográfico de la PRL (20).

**OBJETIVO**

Investigar en mujeres con galactorrea normoprolactinémica los diferentes mecanismos que pueden condicionar este trastorno, como son las alteraciones en el ritmo de secreción de PRL, en la secreción de GH, o en el peso molecular de las isohormonas de PRL.



**HIPOTESIS**

La galactorrea normoprolactinémica es un trastorno heterogéneo donde pueden encontrarse diferentes alteraciones, ya sea en el ritmo de secreción de PRL, en la secreción de GH o en las proporciones de la isohormonas de PRL.

## MATERIAL Y METODOS

El estudio se efectuó en doce pacientes con galactorrea y los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1. Edad comprendida entre los 18 y 40 años
2. Fecha del último parto por lo menos dos años antes del estudio
3. Niveles normales de PRL en dos mediciones
4. Niveles normales de las pruebas hormonales de función tiroidea
5. Radiografía de cráneo con foco en silla turca normal
6. Ausencia de cualquier otra patología mamaria.

Se tomaron muestras para determinaciones basales de PRL, GH y pruebas de funcionamiento tiroideo (tiroxina, triiodotironina, índice de tiroxina libre y tirotropina).

Las muestras para la determinación del ritmo diario de PRL fueron tomadas a las 12:00, 16:00, 20:00, 24:00, 4:00 y 8:00 h por medio de un catéter colocado en una vena del antebrazo, manteniendo permeable la vía con solución salina al 0.9%

Las isohormonas de PRL se identificaron en una muestra de suero por cromatografía en filtración en gel, fraccionando 3 mL de suero a 4°C en una columna de Sephadex G-100 (60x1 cm), equilibrada con amortiguador de fosfatos 0.1M a pH de 7.4, conteniendo NaCl 0.1M y azida de sodio 0.1%. El azul dextrán y la PRL humana purificada marcada con  $I^{125}$ , fueron utilizados como marcadores de peso molecular. Se colectaron 60 fracciones de un mL empleando un colector de fracciones y se utilizaron 200  $\mu$ L de cada fracción para la determinación de PRL por RIA.

Las determinaciones de PRL y GH se hicieron por RIA con el método de doble

anticuerpo con estuches de International-CIS. El control de calidad de estos estudios ya ha sido informado (1,27).

Se practicaron ritmos diarios de PRL en un grupo testigo de siete pacientes con los mismos criterios de inclusión que el grupo de estudio, pero con la diferencia de que no presentaban galactorrea.

Todas las mujeres fueron informadas y dieron su consentimiento para la realización del estudio.

Los resultados de los incrementos de PRL de los ritmos diarios entre las 4:00 h y 16:00 h tanto del grupo de estudio como del grupo testigo, se compararon por medio de la U de Mann-Whitney (28).

## RESULTADOS

Los datos clínicos de las doce pacientes con galactorrea se indican en la tabla 1, donde se observa que el promedio de las determinaciones de PRL en todas las pacientes estuvo dentro de límites normales ( $<25$  ng/mL); asimismo, en todas ellas las pruebas hormonales de funcionamiento tiroideo resultaron normales (tabla 2). Sin embargo, las determinaciones de GH se encontraron por encima de los valores normales ( $>5$  ng/mL) en tres de las doce pacientes (tabla 3).

Los ritmos diarios de PRL fueron practicados en nueve pacientes con galactorrea y en siete sin galactorrea, los cuales se muestran en la figura 1. El valor mayor de los límites superiores de la primera desviación estandar se presentó a las 4:00 h en el grupo problema, en tanto que en el grupo testigo fue a las 24:00 h; además, la diferencia entre los incrementos de PRL a las 16:00 y a las 4:00 h de los grupos testigo y con galactorrea, fue estadísticamente significativa ( $<0.027$ ).

El patrón cromatográfico de PRL efectuado en dos pacientes con galactorrea mostró un mayor grado de heterogeneidad molecular en una de ellas. En la figura 2 se indica el perfil cromatográfico correspondiente a la paciente número 3, donde se pueden apreciar los "picos" correspondientes a la PRL gigante, a la PRL grande y a la PRL pequeña; en contraste, se muestra el patrón cromatográfico de la paciente número 7, en la cual se aprecian numerosos "picos" de PRL de mayor y menor peso molecular que la PRL pequeña, lo cual revela la presencia de múltiples isohormonas (figura 3).

Evaluando cada uno de los mecanismos etiopatogénicos se observó que la GH

estuvo elevada en las pacientes número 1,3 y 8; los ritmos de PRL se consideraron anormales con referencia al grupo testigo en los casos 2,3,4 y 11 y la cromatografía de PRL anormal correspondió a la paciente número 7. No se presentaron alteraciones en más de un solo mecanismo en todas las pa-cientes, con excepción de la paciente número 3, que tuvo elevación en la GH y el ritmo diario de PRL anormal.

## DISCUSION

Como se mencionó previamente, se han propuesto varios mecanismos para la presencia de galactorrea en pacientes con valores normales de PRL.

En este estudio hemos encontrado que pueden existir diferentes alteraciones en estas pacientes. Por una parte, la GH que presenta semejanza estructural con la PRL, se encontró elevada en tres de las doce pacientes, lo que hace pensar que la capacidad lactogénica de esta hormona puede estar influyendo en el desarrollo de la galactorrea. Esto estaría de acuerdo con informes previos donde se ha mencionado dicha acción de la GH (16,17).

Por otra parte, en los ritmos diarios de PRL hubo marcadas diferencias entre el grupo de estudio y el grupo testigo. En el grupo de pacientes con galactorrea se encontró una elevación de la PRL en forma más tardía en sus valores máximos que en el grupo testigo. Comparando las diferencias obtenidas entre los valores de PRL de las 16:00 h y los de las 4:00 h de los grupos testigo y de estudio, se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Estos resultados confirmarían informes previos de otros investigadores que han encontrado ritmos anormales de PRL (14), pero estarían en desacuerdo con un estudio donde no se encontraron estas alteraciones (15). Aunque se hicieron solo dos estudios cromatográficos de PRL, solo en uno de ellos fue evidente la presencia de una mayor heterogeneidad de la PRL con el hallazgo de isohormonas que habitualmente no están presentes. Al parecer, esta alteración no se presenta en todos los casos y en dos estudios previos no se habían encontrado diferencias (15,20).

Es importante anotar que no todas las alteraciones se observaron en cada una de las pacientes y mas bien el hallazgo más frecuente fue que presen-

taran uno solo de los mecanismos, con excepción de la paciente número 3, que presentó GH elevada y ritmo de PRL anormal. Sin embargo, estas observaciones necesitan ser mas fundamentadas, ya que en todas las pacientes no se pudieron hacer todos los estudios, los cuales seria conveniente realizar para evaluar la interrelación entre ellos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Morán C, Del Cid E, Cano C, Fonseca ME, Loyo M, Zárate A: Estudio hormonal en 100 pacientes con adenoma hipofisiario tratados por medios quirúrgicos. Arch Invest Med 17:55, 1985.
2. Blackwell RE: Diagnosis and management of prolactinomas. Fertil Steril 43:5, 1985.
3. Turkington RW, MacIndoe J: Hyperprolactinemia in sarcoidosis. Ann Intern Med 76:545, 1972.
4. Edwards CR, Forsyth IA, Besser GM: Amenorrhea, galactorrhea and primary hypothyroidism with high circulating levels of prolactin. Br Med J 111: 462, 1971.
5. Turkington RW: Prolactin secretion in patients treated with various drugs: phenothiazines, tricyclic antidepressants, reserpine and methyl dopa. Arch Intern Med 130:349, 1972.
6. Kleinberg DL, Noel GL, Frantz AG: Galactorrhea: a study of 235 cases including 48 with pituitary tumors. N Engl J Med 296:589, 1977.
7. De Vane GW, Guzik DS: Bromocriptine therapy in normoprolactinemic women with unexplained infertility and galactorrhea. Fertil Steril 46:1026, 1986.
8. Blackwell RE, Chang RJ: Report of the National Symposium on the clinical management of prolactin-related reproductive disorders. Fertil Steril - 44:607, 1986.
9. Padilla SL, Person GK, McDonough PG, Reindollar RH: The efficacy of bromocriptine in patients with ovulatory dysfunction and normoprolactinemic galactorrhea. Fertil Steril 44:695, 1985.



10. Corenblum B, Taylor PJ: A rationale for the use of bromocriptine in patients with amenorrhea and normoprolactinemia. *Fertil Steril* 34:239, 1980.
11. Frantz AG: Prolactin. *N Engl J Med* 298:201, 1978.
12. Zárate A, Morán C: Endocrine aspects of lactation: postpartum infertility and stimulation of lactation. In: *Recent advances in human reproduction*. Asch RH (ed.) Fondazione per Gli Studi Sulla Riproduzione Umana, Palermo, 1987, p 229.
13. Ehara 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, 1973.
14. Board JA, Storlazzi E, Schneider V: Nocturnal prolactin levels in infertility. *Fertil Steril* 36:720, 1981.
15. Johnston DG, Haigh RW, Watson M: Prolactin secretion and biological activity in females with galactorrhea and normal prolactin concentrations at rest. *J Clin Endocrinol Metab* 22:661, 1985.
16. Kleinberg DL, Todd J: Evidence that human growth hormone is a potent lactogen in primates. *J Clin Endocrinol Metab* 51:1009, 1980.
17. Melmed S, Braunstein GD, Horvath E, Ezrin C, Kovacs K: Pathophysiology of acromegaly. *Endocrine Reviews* 4:271, 1983.
18. D'Agata RD, Aliffi A, Maugeri G: Dynamics of prolactin release in galactorrheic women. *Acta Endocrinologica* 101:1, 1982.
19. Glazener CMA, Kelly NJ, Hull MGR: Prolactin measurement in women with a normal menstrual cycle. *Br J Obstet Gynaecol* 94:535, 1987.
20. Suh HK, Frantz AG: Size heterogeneity of human prolactin in plasma and pituitary extracts. *J Clin Endocrinol Metab* 39:928, 1974.

21. Guyda HJ: Heterogeneity of human growth hormone and prolactin secreted in vitro: immunoassay and radioreceptor assay correlations. *J Clin Endocrinol Metab* 41:953, 1975.
22. Kiefer KA, Malarkey WB: Size heterogeneity of human prolactin in CSF and serum: experimental conditions that alter gel filtration patterns. *J Clin Endocrinol Metab* 46:119, 1978.
23. Whitaker M, Klee G, Kao P: Demonstration of biological activity of prolactin molecular weight variants in human sera. *J Clin Endocrinol Metab* 58:826, 1984.
24. Pellegrini S, Gunz G, Ronin C, Fenovillet E, Peyrat JP, Delori P, Jaquet P: Polymorphism of prolactin secreted by human prolactinoma cells: immunological, receptor binding, and biological properties of the glycosylated and nonglycosylated forms. *Endocrinology* 122: 2667, 1988.
25. Pansini F, Bergamini M, Malfaccini M, Cocilova G: Multiple molecular forms of prolactin during pregnancy in women. *J Clin Endocrinol Metab* 106:81, 1995.
26. Mitra E: A novel 'cleaved prolactin' in the rat pituitary: part II, in vivo mammary mitogenic activity of its N-terminal 16K moiety. *Biochem Biophys Res Comm* 95:1760, 1980.
27. Zárate A, Morán C, Miranda R, Loyo M, Medina M, Fonseca ME: Long-acting bromocriptine for the acute treatment of large macroprolactinomas. *J Endocrinol Invest* 10:233, 1987.
28. Siegel S: *Estadística no paramétrica*. Editorial Trillas, México, 1983, p 143.

**Tabla 1. Datos clínicos de doce pacientes con galactorrea y niveles normales de prolactina**

Caso No.	Edad (años)	Tiempo de evolución (años)	Prolactina* (ng/mL)
1	28	0.3	16.4
2	40	0.3	20.3
3	28	2.0	20.2
4	31	2.0	15.9
5	24	0.3	19.9
6	23	10.0	14.0
7	30	0.6	9.4
8	33	10.0	3.8
9	31	13.0	10.4
10	28	13.0	8.1
11	18	1.0	12.8
12	29	3.0	12.7

\*Valor normal <25 ng/mL

**Tabla 2. Pruebas de función tiroidea en doce pacientes con galactorrea y niveles normales de prolactina**

Caso No.	Tirotropina (mUI/mL)	Tiroxina (mg/dL)	Triiodotironina (%)	Tiroxina Libre (Indice)
1	2.2	10.3	26.5	2.7
2	0.5	16.0	28.0	4.6
3	0.5	7.9	25.1	1.9
4	0.6	10.4	29.0	2.4
5	0.7	11.2	26.0	4.1
6	0.8	8.3	34.0	2.8
7	2.1	9.2	28.0	3.1
8	1.8	11.3	26.1	2.9
9	0.8	9.5	26.4	2.5
10	1.1	5.8	32.4	1.9
11	0.2	9.6	34.9	3.4
12	0.9	9.1	27.6	2.5
Normal	<5	4.5-12.5	25-37	1.1-4.7

Tabla 3. Valores de la hormona de crecimiento en doce pacientes con galactorrea y niveles normales de prolactina

Caso No.	Hormona de crecimiento* (ng/mL)
1	21.4
2	0.5
3	13.4
4	0.4
5	2.1
6	1.4
7	1.4
8	7.8
9	1.0
10	1.1
11	4.8
12	0.6

\*Valor normal <5 ng/mL

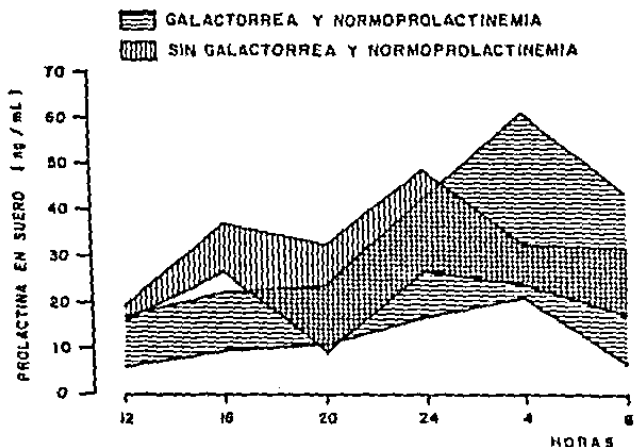


Figura 1. Ritmos diarios de secreción de PRL en nueve mujeres con galactorrea y siete sin galactorreas, con niveles normales de PRL. Las áreas sombreadas indican los límites de la primera desviación estándar en ambos grupos. El mayor valor de los límites superiores de esta primera desviación estándar se presentó a las 4:00 h en el grupo problema y a las 24:00 h en el grupo testigo; además, la diferencia de los incrementos de PRL entre las 4:00 h y las 16:00 h en ambos grupos fue estadísticamente significativa ( $p < 0.027$ ).

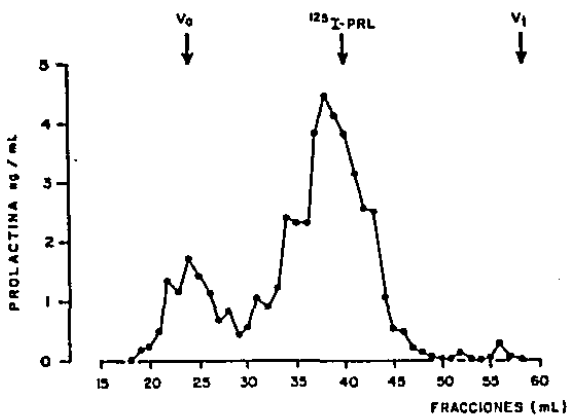


Figura 2. Patrón cromatográfico de la PRL en el suero de la - paciente No. 3. Se pueden apreciar los "picos" correspondientes a la PRL gigante en la fracción  $V_0$ , a la PRL grande en la fracción 34 y a la PRL pequeña en la zona de elución de la -  $^{125}\text{I-PRL}$ .

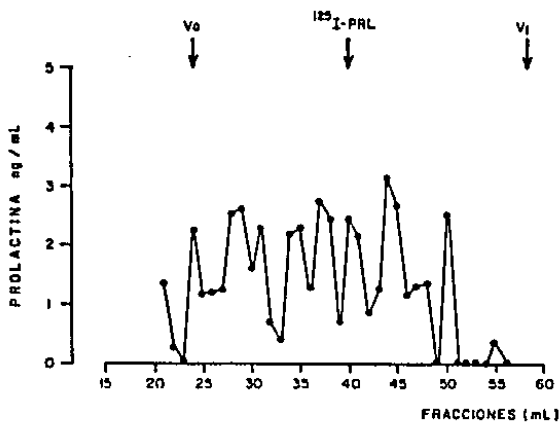


Figura 3. Patrón cromatográfico de la PRL en el suero de la paciente No. 7. Se pueden apreciar múltiples "picos" de mayor y menor peso molecular que la PRL pequeña, la cual aparece en la fracción de elución de la <sup>125</sup>I-PRL, presentando un perfil cromatográfico diferente al de la figura 2.