

11217
31
3ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

LA INFLUENCIA DEL DISPOSITIVO INTRAUTERINO DE COBRE, EN LOS NIVELES BASALES Y ESTIMULADOS DE PROLACTINA SERICA.

DR. ADALBERTO PARRA COVARRUBIAS
DIRECTOR GENERAL DEL INSTITUTO
PROFESOR TITULAR

~~DR. ADALBERTO PARRA COVARRUBIAS
DIRECTOR GENERAL DEL INSTITUTO
EDUCACION PROFESIONAL~~

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :

DRA. GRACIELA CRESPO MENDOZA

TUTOR: DR. ADALBERTO PARRA COVARRUBIAS



INPer

MEXICO, D. F.

TESIS CON
VALOR DE ORIGEN

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.

INDICE .

	Pág.
INTRODUCCION	1
PROLACTINA EN LA REPRODUCCION HUMANA	3
I. CONCEPTOS GENERALES Y FISIOLOGIA	3
A. Estructura molecular	3
B. Control de la secreción	6
C. Ontogenia	9
D. Secreción de prolactina en condiciones fisiológicas..	12
E. Acciones biológicas	14
F. Prolactina y ciclo menstrual	15
II. OBSERVACIONES RECIENTES SOBRE EL COMPORTAMIENTO DE LA SECRECION DE PROLACTINA EN OTRAS CONDICIONES	18
Efectos del dispositivo intrauterino sobre los niveles de prolactina	18
OBJETIVOS	20
MATERIAL Y METODOS	21
RESULTADOS	25
DISCUSION	28
BIBLIOGRAFIA	30

LA INFLUENCIA DEL DISPOSITIVO INTRAUTERINO
DE COBRE, EN LOS NIVELES BASALES Y
ESTIMULADOS DE PROLACTINA SÉRICA.

T E S I S
Para obtener el título de:
Especialista en Ginec Obstetricia
p r e s e n t a:
Dra Graciela Crespo Lendoza
Tutor: Dr. A. Parra Covarrubias.

Resumen:

Este estudio fué realizado para investigar si el dispositivo intrauterino Tcu-380 cause un incremento en los niveles de prolactina. Se analizaron los niveles séricos de prolactina basales y estimulados con metoclopramida en mujeres sanas con paridad previa usuarias (grupo 1, n=12) y no-usuarias (grupo 2, n=12) de un DIU -TCu380. Todas las mujeres tuvieron menstruaciones regulares; estudiándose entre los días 18 a 22 de su ciclo, ninguna tuvo lactancia ó ingesta regular de ningún tipo de medicación durante los últimos 6 meses. Posterior a 10-12 hrs de ayuno por la noche, se obtuvieron muestras de sangre venosa periférica a través de un cateter a los -30, -15, y 0 minutos, y a los 60, 90 y 120 minutos después de la administración oral de 10 mg de metoclopramida. El presente estudio no demostró diferencias estadísticamente significativas entre las mujeres usuarias y no usuarias de un DIU TCU-380 en los niveles de prolactina sérica. Ambos grupos presentaron una respuesta de prolactina similar, tanto en el análisis para cada tiempo del muestreo, o con el nivel máximo de prolactina o con la suma de los niveles séricos de prolactina durante toda la prueba. No se observó una correlación entre los niveles de prolactina y ninguna de las características clínicas u obstétricas de las mujeres en ambos grupos. La progesterona sérica fué ≈ 4.0 ng/ml en todas las mujeres. Por tanto, el uso de un DIU TCU-380 no induce ningún cambio significativo en los niveles basales y estimulados de prolactina.

I N T R O D U C C I O N .

Actualmente, y desde la identificación de la prolactina humana como una hormona lactógena distinta en 1971, se realizan muchos estudios a nivel mundial que permiten conocer varios procesos clínicos asociados con anomalías en la secreción de prolactina.

El presente estudio representa un paso previo para explorar, en un proyecto futuro, los cambios que ocurren en los niveles séricos de prolactina en función de la paridad o nuliparidad. Para poder llegar a conclusiones al respecto, se requiere estudiar grandes poblaciones de pacientes, muchas de ellas, usuarias del dispositivo intrauterino de cobre TCu-380 como un método de planificación familiar. Este grupo muy numeroso de pacientes, debe de ser incluido en estos proyectos de investigación. Sin embargo, algunos autores han señalado al dispositivo intrauterino como un elemento que condiciona un aumento en los niveles séricos de prolactina.

Demostrar que el dispositivo intrauterino no genera incrementos en los niveles de prolactina, permite no sólo esclarecer la relación que ha sido señalada, sino que además, dejará el camino despejado de toda duda a fin de realizar un estudio más ambicioso sobre aspectos biológicos de la prolactina, incluyendo mujeres usuarias del DIU TCu-380.

Para realizar este proyecto se estudiaron 24 pacientes, quienes fueron divididas en dos grupos de doce pacientes cada uno, según fueran o no usuarias del dispositivo intrauterino mencionado.

Es conocida la influencia de algunos estímulos para aumentar los niveles basales de prolactina y en este sentido, la metoclopramida estimula la secreción de prolactina. En tal sentido, a ambos grupos de mujeres se les efectuaron mediciones seriadas de prolactina basal y posterior, a su estimulación por metoclopramida oral, utilizando para tal propósito técnicas de radioinmunoanálisis.

Bajo esta línea de análisis, comprobar si el dispositivo intrauterino TCU-380 causa un incremento en los niveles de prolactina, tanto en condiciones basales como en respuesta a un estímulo, es el objetivo de la presente investigación.

PROLACTINA EN LA REPRODUCCION HUMANA.

I.- CONCEPTOS GENERALES Y FISIOLOGIA.

A. Estructura molecular.

La identificación de la prolactina humana como una hormona láctogena distinta, su aislamiento y el desarrollo de un método de radioinmunovaloración específica, fue realizado recientemente en los años 1970-71, lo cual ha permitido una rápida adquisición de conocimientos referentes a la fisiología y la fisiopatología de la secreción de prolactina en el humano (1, 2).

La supervivencia del recién nacido depende de un sistema biológico único en el que interviene la glándula mamaria que es estimulada por ésta hormona lactógena, para que la madre continúe proporcionando los nutrientes necesarios, después del nacimiento, al niño. Por lo tanto, el sitio primario de acción de la prolactina es la glándula mamaria, y en colaboración con otras hormonas, estimula el desarrollo del tejido mamario y la lactancia (3).

La molécula de prolactina es un polipeptido simple que contiene 198 aminoácidos con un peso molecular de 22,000 daltons; su estructura es plegada para formar una estructura globular, cuyos pliegues están conectados por tres puentes disulfuro, teniendo un grupo amino en un extremo terminal y un grupo carboxilo en el otro.

Su estructura es muy similar a la del lactógeno placentario y a la de la hormona del crecimiento, estando el gen de la prolactina, localizado en el cromosoma seis.

Los lactotropos de la adenohipófisis son las células que sintetizan y secretan la prolactina y constituyen el 20% de la población celular de la adenohipófisis. Por medio de estudios de inmunohistoquímica se ha observado que algunas células pituitarias contienen hormona del crecimiento, así como también prolactina, lo que sugiere que ambas hormonas pueden ser sintetizadas y secretadas por una misma célula (1).

Existe una heterogenicidad de la molécula de prolactina circulante en la sangre, la cual ha sido descrita tanto en el plasma sanguíneo, como en la pituitaria humana:

- "Pequeña" prolactina con un peso molecular de 22,000 daltons, que tiene una alta afinidad con su receptor y una alta bioactividad.

- "Gran" prolactina con un peso molecular de 50,000 daltons, que posiblemente consiste en un dímero de la molécula de prolactina.

- "Gran - Gran" prolactina con un peso molecular de 100,000 daltons; y

- La forma glicosilada con un peso molecular de 25,000 daltons.

Estas tres últimas formas moleculares son biológicamente inactivas y presentan grados variables de inmunorreactividad cruzada en la valoración de la prolactina mediante el

radioinmunoensayo. De hecho esto podría explicar algunos de los casos, en los cuales la hiperprolactinemia no va acompañada de galactorrea, ni trastornos menstruales (1-5).

B. Control de la secreción.

A diferencia de lo que sucede con las demás hormonas de la hipófisis anterior, el control neuroendócrino de la prolactina es predominantemente inhibitorio. La interrupción de la integridad del eje hipotálamo-hipofisiario, ya sea por sección del tallo hipofisiario o por destrucción del hipotálamo, provoca un aumento en la secreción de prolactina. El inhibidor hipotalámico (factor inhibitorio de la prolactina o PIF) está bajo control dopaminérgico, y algunos investigadores creen que es la dopamina en sí. La dopamina hipotalámica llega a la hipófisis anterior vía el sistema portal hipofisiario, siendo secretada por las neuronas tuberoinfundibulares del núcleo arqueado, y liberada a nivel de la eminencia media hacia los vasos portales largos, que la transportan a la hipófisis anterior. La captación de la dopamina por sus receptores lactotropos tienen por consecuencia la inhibición de la síntesis de 3'5'-monofosfato de adenosina cíclica (AMPC), así como la inhibición de la entrada de calcio a la célula (1,2).

Varias evidencias, tanto "in vivo" como "in vitro" sugieren que el GABA (ácido gama-aminobutírico) funciona igual que la dopamina, como un factor inhibitorio de la secreción de prolactina;

sin embargo, su efecto es mucho menos potente y no se ha aclarado su papel exacto en el humano (1).

Como ocurre con la hormona del crecimiento, existe un control dual de la secreción de prolactina, consistente en un componente estimulador y el componente inhibidor ya descrito. El factor estimulante, que está influido por factores serotoninérgicos se identificó inicialmente con la hormona hipotalámica liberadora de TSH ó TRH, que tiene un efecto estimulante sobre la secreción de prolactina, tan importante como el que ejerce sobre la TSH. La TRH se une a los receptores del lactotrofo, activan la adenilciclase, estimula la entrada de calcio a la célula, y aumenta tanto la síntesis, como la secreción de prolactina. Sin embargo, la secreción de prolactina mediada en forma neuroendócrina y por TRH es con más frecuencia discordante que concordante; esto es, la prolactina no aumenta por el frío, aunque la TSH sí lo hace, y la secreción de TSH no aumenta por efecto de la lactancia, ni el estrés, factores que sí estimulan la secreción de prolactina. Estos hallazgos indican que el factor estimulante de la prolactina, no depende al menos exclusivamente de la TRH; de hecho, se ha descrito un factor hipotalámico distinto a la TRH que estimula la liberación de prolactina, si bien no se han determinado ni su identidad, ni su papel fisiológico (3).

El péptido intestinal vasoactivo (PVA) estimula la secreción de la prolactina actuando a nivel de la pituitaria, pero el efecto es sustancialmente menor que la TRH. Hasta el momento, el papel fisiológico del PVA está aún por determinarse.

La angiotensina II es un potente estimulador para la liberación de prolactina, actuando sobre un receptor específico en el lactotrofo, siendo su actividad más potente que la TRH y su acción es muy rápida, pero breve. Sin embargo, su papel específico sobre la secreción de prolactina requiere aún de más estudios.

Varios neurotransmisores y neuromoduladores parecen estar involucrados en el control de la liberación de la prolactina por el hipotálamo, formando parte integral del control de la secreción de prolactina bajo una variedad de condiciones fisiológicas; tales sustancias son la serotonina, las endorfinas, la histamina, la neurotensina y la sustancia P (1).

La liberación de prolactina no está regulada por un sistema de retroalimentación negativa de un sitio blanco periférico; sin embargo, existe un sistema corto de retroalimentación que opera vía hipofisis-hipotálamo, teniendo una significancia fisiológica particular. La existencia de tal mecanismo de autorregulación, es apoyada por varias evidencias experimentales como lo es el hecho de que la inyección intracerebroventricular de prolactina provoca un incremento de dopamina en la eminencia media y en los vasos portales, lo cual induce una inhibición en la secreción de dicha hormona (1).

Finalmente, se ha propuesto la existencia de un control parácrino de la secreción de prolactina con base en la capacidad de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) de provocar una liberación de prolactina. La liberación pulsátil sincronizada de prolactina y LH ha sido observada cuando la secreción endógena de

GnRH está incrementada en las mujeres postmenopáusicas y en aquellas en la mitad de la fase lútea, en respuesta a la naloxona. Estas observaciones sugieren que la liberación pulsátil de GnRH puede mediar la secreción de prolactina, quizá a través de la cadena alfa de la LH. Sin embargo, los mecanismos neuroendócrinos, para explicar la acción liberadora de GnRH sobre la prolactina aún no están claros (1,6).

C. Ontogenia.

Aubert y colaboradores (1) han demostrado que la glándula pituitaria del feto humano es capaz de sintetizar, almacenar y secretar prolactina después de la semana doce de gestación, con un incremento acelerado durante las últimas semanas de la vida intrauterina. Al término del embarazo, la concentración promedio de prolactina en la vena umbilical es más alta que en el plasma materno, disminuyendo progresivamente al rango normal en niños, hacia el final de la primera semana de vida postnatal. El papel fisiológico preciso de la prolactina fetal es desconocido; sin embargo, evidencias experimentales sugieren que la prolactina en el feto puede participar tanto en la esteroidogénesis suprarrenal, como en la osmorregulación y en la maduración pulmonar.

La prolactina sérica materna comienza a elevarse en el primer trimestre del embarazo y presenta un incremento lineal progresivo hasta de diez veces la concentración de mujeres no-embarazadas

hacia el final del embarazo. El incremento de la concentración de prolactina está probablemente relacionada con la estimulación de los estrógenos durante el curso de la gestación y es el reflejo funcional de una hipertrofia e hiperplasia de los lactotrofos pituitarios (1).

Las concentraciones de prolactina en el líquido amniótico son paralelas a la concentración sérica materna hasta la décima semana del embarazo, aumentan notoriamente hasta la semana 20 y después disminuyen, siendo esta prolactina de origen decidua (7).

La secreción de prolactina en el período perinatal sigue un patrón multifásico notable no encontrado en pacientes quienes se someten a una cesárea electiva. La concentración de prolactina se eleva continuamente durante el embarazo, declina previamente durante el trabajo de parto activo, alcanzando un nadir aproximadamente 2 horas antes del parto. Justo antes e inmediatamente seguido al parto, hay una elevación de prolactina, alcanzando un pico a las 2 horas postparto. Esta liberación de prolactina multifásica no se correlaciona con los cambios en la concentración de hormonas esteroideas, incluyendo el cortisol. El mecanismo neuroendócrino para explicar este patrón de liberación de prolactina es desconocido (1).

Durante la lactancia, los niveles de prolactina disminuyen, sin embargo, la succión del pezón desencadena aumentos transitorios de la prolactina de tal forma que la lactancia depende de la frecuencia pero no de la duración de la succión del pezón. Hasta 2 a 3 meses después del parto, los niveles basales maternos alcanzan

unos 40-50 ng/dl y 3 a 4 meses postparto los niveles basales alcanzan cifras normales (< 25 ng/dl).

El mantenimiento de la lactancia en el puerperio depende de una estimulación mecánica del pezón por medio de la succión. Estímulos sensoriales originados en el pezón durante la succión son transmitidos por una vía aferente hacia la médula espinal, que alcanza el hipotálamo provocando una respuesta del sistema neuronal que controla la liberación de oxitocina y prolactina.

Tres eventos neuroendocrinos interrelacionados resultan de la succión del pezón:

- 1) La liberación de oxitocina es inducida por estímulos aferentes hacia el núcleo paraventricular y supraóptico, con la liberación simultánea de vasopresina. Las células mioepiteliales en el alveolo mamario y los conductos son los sitios blanco para la oxitocina que produce la contracción de estas células, para inducir la expulsión de la leche.

- 2) Cuando se inicia la lactancia hay una liberación rápida, transitoria y acentuada de prolactina; este incremento transitorio de la secreción de prolactina es suficiente para mantener la lactogénesis y un adecuado suministro de leche para la siguiente alimentación.

- 3) La secreción de gonadotropinas está inhibida durante el embarazo y la lactancia. Algunas evidencias sugieren que las β endorfinas hipotalámicas pueden funcionar como un inhibidor de la

secreción de GnRH. Este efecto inhibitor de los opioides endógenos parece estar incrementado durante el período postparto y disminuye en forma progresiva en la mujer no lactante (1,7).

Hacia la pubertad en las niñas, los niveles séricos promedio de prolactina se incrementan significativamente hasta alcanzar los rangos de una mujer adulta; sin embargo, tal cambio en las concentraciones séricas de prolactina en los niños no ocurre como en ellas, y los niveles promedio de prolactina de hombres adultos permanece generalmente más bajo que en las mujeres. Las concentraciones de prolactina permanecen sin cambios posteriores hasta la menopausia y después de ella (1).

D. Secreción de prolactina en condiciones fisiológicas.

La prolactina es liberada en forma pulsátil con una magnitud de variación sobre la secreción basal continua. El rango de depuración metabólica de la prolactina en humanos, está correlacionada significativamente con el área de superficie corporal, con un promedio de 40 a 45 ml/min/m² siendo la tasa de secreción diaria de prolactina de aproximadamente 350 mg (1,8).

Puede demostrarse fácilmente las elevaciones en las concentraciones séricas de prolactina en asociación con el sueño, iniciándose entre 60 y 90 minutos después del comienzo del sueño. La secreción episódica de prolactina continúa durante el período completo de sueño, con niveles máximos entre las cinco y ocho horas

después del inicio del sueño; sin embargo, estos incrementos no se relacionan con la profundidad del sueño, ni con los diferentes estadios del sueño registrados encefalográficamente. En términos generales, se producen de seis a ocho descargas episódicas de prolactina durante un período de ocho horas de sueño (1).

Ocurre una liberación simultánea de prolactina y cortisol en relación con la ingesta de alimento y a la composición del mismo, observándose una liberación acentuada y aguda, tanto de prolactina como de cortisol posterior a la ingesta de alimentos ricos en proteínas. Esta respuesta no se ve afectada cuando se bloquea previamente los receptores de los sistemas colinérgico y opioide con atropina y naloxona respectivamente (1).

Existen otras condiciones que cursan con hiperprolactinemia:

- Una elevación de prolactina es inducida por una variedad de estímulos de estrés que incluyen la venopunción, el ejercicio físico, el estrés quirúrgico, la hipoglucemia y la anestesia general, tanto en hombres como en mujeres. Las relaciones sexuales es un potente estímulo para la liberación de prolactina y una elevación significativa ha sido observada cuando la mujer experimenta el orgasmo, no así en el hombre. La liberación de prolactina se puede asociar a varios tipos de estrés, los cuales pueden ser físicos, emocionales o combinados (1,3,8).

E. Acciones biológicas.

En el humano, la principal función de la prolactina es estimular la producción de leche por la glándula mamaria, teniendo dos acciones biológicas principales: un efecto mamotrópico y un efecto lactogénico (9).

La prolactina es la hormona clave en el control de la producción de leche; sin embargo, el proceso de lactogénesis requiere múltiples interacciones hormonales. El crecimiento del sistema ductal mamario depende de estrógenos cuya acción es sinérgica con la presencia de hormona del crecimiento, prolactina y cortisol. El desarrollo del sistema lóbulosalveolar requiere tanto de estrógenos como de progesterona, en presencia de prolactina. Finalmente, la síntesis de las proteínas de la leche (caseína y α -lactoalbúmina) y de las grasas, es regulada principalmente por la prolactina y facilitado por la insulina y el cortisol (1,7).

Durante el embarazo, existe un incremento en los niveles de prolactina, cortisol, lactógeno placentario, estrógenos y progesterona que estimula el desarrollo del aparato secretor de la mama, la lactogénesis es mínima y no hay lactación. Los estrógenos y la progesterona actúan estimulando el desarrollo mamario e inhibiendo la formación de leche; los niveles altos de estrógenos y progesterona bloquean la acción de la prolactina sobre los sitios blanco en las células mamarias a través de un efecto antagonista en la autorregulación de los receptores de prolactina; posterior al parto, los niveles de estrógenos y progesterona disminuyen

rápidamente, lo que provoca un incremento en los receptores de prolactina. Cuando éstos son abundantes en el tejido mamario, la lactogénesis y la secreción de leche se establece (1). La prolactina se une a sus receptores en la membrana celular, siendo el paso inicial en respuesta a la prolactina la activación de la síntesis de prostaglandinas, las cuales a su vez activan la síntesis de RNA y de proteínas, sin participación del sistema AMPc (1).

La prolactina tiene una diversidad más grande de acciones biológicas en otras especies animales; puede actuar en el cerebro para estimular la conducta materna, en ratas la prolactina es luteotrófica, porque produce crecimiento y secreción del cuerpo amarillo y en algunos peces tiene efecto sobre el equilibrio hidroelectrolítico (9,10).

F. Prolactina y ciclo menstrual.

Con el radioinmunoanálisis homólogo específico que tiene suficiente sensibilidad para la determinación de prolactina en la sangre ha sido posible estudiar el papel de la prolactina durante el ciclo menstrual. Existen reportes que describen la ausencia de cambios significativos en las cifras basales diarias de prolactina durante todo el ciclo (8,11); sin embargo, otros autores han demostrado un aumento en los valores de esta hormona en la etapa preovulatoria y en la fase lútea (12). Robyn y colaboradores (1) han reportado un aumento pequeño en los niveles séricos de

prolactina a la mitad del ciclo con un nivel más alto y sostenido durante la fase lútea, en comparación con la fase folicular; sin embargo, dichos cambios no son muy notorios durante el ciclo menstrual (1). La contradicción de estos resultados también se ha observado en la respuesta de prolactina a la administración de TRH. En tanto que unos autores no observan diferencias entre el día 4 y 9 a 13 del ciclo (13), otros sí encontraron una mayor respuesta de prolactina a TRH en los días 21 a 22, al compararla con la obtenida los días 7 a 8 del ciclo menstrual (14). Finalmente, usando metoclopramida como un estímulo de la secreción de prolactina, no se observaron diferencias significativas en un grupo de mujeres sanas eumenorreicas, en los niveles séricos de prolactina entre los días 7, 14 y 21 del ciclo menstrual (11).

Más recientemente, Clifton y colaboradores (6) estudiando periodos de 24 horas, demostraron que durante la fase folicular tardía (pre-ovulatoria) existía una mayor frecuencia de los pulsos de prolactina en comparación con las fases lútea media y lútea tardía; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la amplitud de los pulsos, ni en el promedio de los valores de prolactina sérica.

Hasta dónde, la prolactina juega un papel en el ciclo menstrual normal, no está claro todavía. En las células de la granulosa existen receptores sensibles a la prolactina, y los niveles de esta última aumentan hacia la mitad del ciclo en respuesta a los niveles aumentados de estradiol (3). Otros autores induciendo hiperprolactinemia con la administración de

metoclopramida en mujeres sanas, demostraron que el desarrollo folicular es especialmente sensible a la hiperprolactinemia en la fase temprana del ciclo, y este desarrollo folicular alterado puede tener efectos deletéreos en la función del cuerpo lúteo (15,16). Existen algunas evidencias que sugieren que los niveles bajos de prolactina pueden favorecer a la esteroidogénesis ovárica, mientras que los niveles altos de la misma pueden suprimir la producción de progesterona por parte de las células de la granulosa.

Se ha establecido que el endometrio humano es capaz de una síntesis de novo de prolactina idéntica a la prolactina pituitaria, con las mismas características químicas y biológicas. El inicio de la síntesis de la prolactina endometrial ocurre en la segunda mitad de la fase lútea y correlaciona con la aparición de la deciduización de las células del estroma. La secuencia de estimulación de progesterona, deciduización y la iniciación de la síntesis de prolactina en el endometrio ha sido confirmada "in vitro"; sin embargo el papel fisiológico de la prolactina endometrial aún no ha sido aclarado (1).

Hasta el momento no ha sido determinado si estas variaciones en la secreción de prolactina ocurridas durante el ciclo menstrual reportadas por algunos autores, tiene una significancia fisiológica; sin embargo, es conocido que el exceso de secreción de prolactina interfiere con la liberación normal de gonadotropinas y esto está asociado con desórdenes del ciclo menstrual tales como: amenorrea, oligomenorrea y una fase lútea deficiente (12, 15, 16, 17).

II.- OBSERVACIONES RECIENTES SOBRE EL COMPORTAMIENTO DE LA SECRECIÓN DE PROLACTINA EN OTRAS CONDICIONES.

Efectos del dispositivo intrauterino sobre los niveles de prolactina.

No existe un consenso uniforme acerca de si el uso de diferentes tipos de dispositivos intrauterinos causa un incremento en los niveles séricos de prolactina. Reportes recientes no han demostrado ningún efecto nocivo de la inserción post-parto de un dispositivo intrauterino inerte, tanto en relación a la duración de la lactancia como en la amenorrea de la lactancia (18) ni en la incidencia de galactorrea en mujeres multíparas (19); no obstante lo anterior, existe un reporte reciente de un caso de una mujer con galactorrea normoprolactinémica usando un dispositivo intrauterino de cobre (20).

Cuando la concentración basal de prolactina sérica fue analizada en una o dos muestras de sangre tomadas en un único día o muestras diarias durante la fase folicular o a lo largo del ciclo menstrual completo, algunos autores encontraron niveles séricos aumentados de esta hormona, en mujeres que usaban dispositivos intrauterinos inertes (21-23), de cobre (24-25), o conteniendo progesterona (26).

En contraste, otros estudios no reportaron cambios significativos en los niveles basales séricos de prolactina en portadoras y no portadoras del mismo tipo de dispositivo intrauterino (26-33), empleando estudios transversales o longitudinales a largo plazo. Existe un solo estudio que describe los cambios en la concentración sérica de prolactina inducida por un estímulo específico (clorpromacina) y en el cual no observaron diferencias significativas en las respuestas de prolactina entre las mujeres que usaron un dispositivo intrauterino inerte comparado con aquellas con anticoncepción a base de acetato de medroxiprogesterona parenteral (27).

Por otra parte, el estudio de los niveles de prolactina en condiciones basales solamente puede dar una visión parcial de algún posible cambio en la secreción de la hormona, en cambio el análisis de la respuesta de prolactina empleando estímulos específicos, proporciona una mejor oportunidad de descubrir diferencias en la capacidad secretora de prolactina por parte de la pituitaria. A este respecto, la metoclopramida ha probado ser un estímulo adecuado (debido a su efecto antidopaminérgico) y ha sido utilizada como prueba diagnóstica en varias condiciones clínicas (16, 34).

O B J E T I V O S .

Basados en la información mencionada, el presente estudio fue diseñado para analizar la influencia del dispositivo intrauterino de cobre, en los niveles (basales y estimulados con metoclopramida) de prolactina sérica como parte de un estudio prospectivo más ambicioso, encaminado a explorar en un proyecto futuro, los cambios que ocurren en los niveles séricos de prolactina en función de la paridad o nuliparidad.

M A T E R I A L Y M E T O D O S .

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Perinatología.

El periodo de estudio estuvo comprendido entre enero de 1991 a septiembre del mismo año.

Los criterios de inclusión para el ingreso al protocolo fueron:

- Edad entre 18 a 38 años.
- Con niveles basales previos normales de prolactina sérica (<20 ng/ml).
- Clínicamente sanas.
- Con paridad previa.
- Con ciclos menstruales regulares en los últimos 6 meses.
- Sin lactancia en los últimos 6 meses.
- Sin ingesta regular de drogas que causen elevación de la prolactina en los últimos 6 meses, incluyendo los anticonceptivos orales o parenterales.
- Que otorguen su consentimiento informado por escrito y firmado para participar en el estudio.

Fueron excluidas del estudio, todas aquellas mujeres que no cumplieron con los criterios de inclusión.

A cada paciente se le investigaron los siguientes parámetros:

- Edad cronológica.
- Peso.
- Talla.
- Índice de masa corporal.
- Historia obstétrica:
 - Gestaciones.
 - Paridad.
 - Cesáreas.
 - Abortos.
 - Tiempo de lactancia (meses) del primer niño.
 - Tiempo de lactancia acumulativo (de todos los niños).
 - Edad cronológica al primer parto o cesárea (años).
 - Tiempo transcurrido entre el primer parto y la prueba (años).
 - Tiempo transcurrido entre el último evento obstétrico y la prueba (años).
 - Método anticonceptivo y tiempo de uso (años).

Se estudiaron 24 mujeres que fueron divididas en 2 grupos:

Grupo 1: doce mujeres quienes usaban un DIU TCu-380.

Grupo 2: doce mujeres quienes nunca han usado ningún tipo de DIU; 7 usaban métodos de barrera, 3 tuvieron oclusión

tubaría y 2 no utilizaban ningún método anticonceptivo.

En todos los casos, se documentaron niveles basales de prolactina sérica < 20.0 ng/ml previo al estudio.

Se obtuvo en cada caso el consentimiento por escrito posterior a una explicación cuidadosa de la naturaleza y objetivo del estudio.

Protocolo Experimental:

Cada una de las mujeres fue estudiada entre el día 18 al 22 del ciclo menstrual (considerando el día uno al primer día de su último período menstrual). Posterior a un ayuno nocturno de 10 a 12 horas se colocó un cateter venoso periférico en la región antecubital entre las 8 y 9 a.m., el cual se mantuvo permeable mediante el goteo lento de solución salina al 0.9%. Después de un reposo de 30 minutos, se obtuvieron muestras de sangre venosa a los -30, -15 y 0 minutos. Posteriormente, se administró una tableta de 10 mg de metoclopramida por vía oral, para después obtener nuevas muestras de sangre venosa a los 60, 90 y 120 minutos. En cada tiempo se desecharon los primeros 0.5 ml de sangre para evitar un error de dilución. Las muestras fueron centrifugadas dentro de la siguiente hora después de completado el estudio y el suero sobrenadante fue guardado congelado a -20°C antes de ser analizado.

Los niveles de prolactina (ng/ml) fueron determinados en todas las muestras séricas y la progesterona (ng/ml) sólo en las muestras correspondientes al tiempo "0 minutos", en duplicado, usando estuches de radioinmunoanálisis disponibles comercialmente (Amersham International, Amersham, UK). Las muestras de prolactina fueron analizadas en varios ensayos distribuyendo las muestras en igualdad relativa a cada grupo y las muestras de progesterona fueron analizadas en un solo ensayo. Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo para la prolactina fueron 2.4 - 4.3% y 4.6 - 5.8%, respectivamente y para la progesterona, el coeficiente de variación interensayo fué 2.0 - 5.1%.

Análisis estadístico.

Los resultados fueron analizados mediante la prueba de "t" de Student de dos colas para muestras independientes y por ANOVA (Análisis de Varianza).

El valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

R E S U L T A D O S .

Las características clínicas y obstétricas de las mujeres de ambos grupos se presentan en el tabla I.

T A B L A I

CARACTERISTICAS CLINICAS Y OBSTETRICAS
DE MUJERES USUARIAS (Grupo 1) Y NO
USUARIAS (Grupo 2) DE UN DIU TCu-380
(Media \pm DE).

	GRUPO 1	GRUPO 2
Número	12	12
Edad Cronológica (años como edad decimal)	24.7 \pm 6.8	33.3 \pm 5.5*
Peso (kg)	55.9 \pm 8.6	56.2 \pm 6.8
Talla (m)	1.57 \pm 0.07	1.57 \pm 0.04
Indice de masa corporal (a)	22.6 \pm 2.6	22.7 \pm 1.9
Historia obstétrica		
Gestaciones	1.9 \pm 1.3	3.0 \pm 2.0
Paridad	0.8 \pm 1.0	1.2 \pm 0.6
Cesáreas	0.8 \pm 0.6	0.3 \pm 0.6
Abortos	0.4 \pm 0.8	1.5 \pm 2.2
Tiempo de lactancia (meses) del primer niño	3.8 \pm 3.6	2.8 \pm 3.1
Tiempo de lactancia acumulativo (meses) de todos los niños	5.5 \pm 4.3	3.9 \pm 5.4
Edad cronológica al primer parto o cesárea (años)	21.2 \pm 4.9	24.2 \pm 6.1
Tiempo transcurrido entre el primer parto y la prueba (años)	3.4 \pm 3.4	9.0 \pm 5.8*
Tiempo transcurrido entre el último evento obstétrico y la prueba (años)	2.2 \pm 2.8	4.9 \pm 4.2
Método anticonceptivo y tiempo de uso (años)	DIU TCu-380 1.3 \pm 1.2	Ninguno (n=2) Métodos de barrera (n=7) 3.9 \pm 2.9 Oclusión tubaria (n=3) (0.66, 0.96 y 14.0)

a Índice de masa corporal = Peso (kg) dividido entre talla (m²)
* P < 0.05

En general, las mujeres del grupo 1 fueron más jóvenes, tuvieron un menor número de gestaciones y un menor número de partos vaginales, pero un mayor número de intervenciones cesárea en comparación con las mujeres del grupo 2. Tanto el tiempo transcurrido entre el primer parto o el último evento obstétrico y la prueba, fue más corto en el primer grupo que en el segundo. No obstante, la única diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos fue en la edad cronológica y el tiempo transcurrido entre el primer parto y la prueba ($P < 0.05$).

Todas las mujeres en ambos grupos tuvieron un nivel sérico de progesterona ≥ 4.0 ng/ml que indica ovulación.

Los niveles de prolactina sérica (promedio \pm DE) en las tres muestras basales fueron similares en ambos grupos: 6.0 ± 0.7 , 5.4 ± 0.2 y 6.0 ± 1.0 ng/ml en el grupo 1 y 6.2 ± 0.4 , 5.5 ± 0.3 y 5.4 ± 0.3 ng/ml en el grupo 2.

En respuesta a la administración de metoclopramida (figura 1) se presentó una importante elevación de prolactina sobre los niveles basales en ambos grupos ($P < 0.01$) y posteriormente, éstas tendieron a disminuir a los 90 y 120 minutos. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos durante la prueba; así mismo, tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cada uno de los tiempos de muestreo, ni en el valor máximo, ni en la suma de los niveles de prolactina sérica a los 60, 90 y 120 minutos.

En el grupo 1 no hubo correlación entre la duración de uso del DIU TCU-380 y el nivel máximo de prolactina sérica.

En ningún grupo se observó una diferencia estadísticamente significativa entre ninguna de las características obstétricas de las mujeres y el nivel máximo o la suma de los niveles de prolactina.

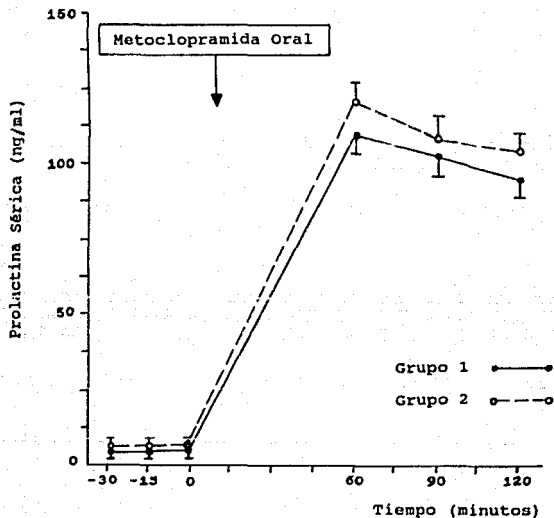


Fig. 1 Respuesta de la prolactina a la metoclopramida.

D I S C U S I O N .

El presente estudio no demostró diferencias estadísticamente significativas entre las mujeres usuarias y no usuarias de un DIU TCu-380 en los niveles de prolactina sérica, los cuales se midieron en la mañana, en tres muestras basales, obtenidas en intervalos de 15 minutos, después de un periodo de estabilización de 30 minutos y sin el estrés de venopunciones repetidas.

Aunque algunos reportes previos han encontrado que los niveles basales de prolactina sérica están incrementados en mujeres usuarias de diferentes tipos de DIU (21-26), otros no han demostrado algún cambio significativo en esta hormona relacionado con el uso de los mismos tipos de DIU (27-33). Esta controversia en los resultados puede explicarse, en parte, por el hecho de que hay un patrón episódico claro de los niveles séricos basales de muchas hormonas incluyendo la prolactina (31) y por tanto, una sola determinación es insuficiente y engañosa para evaluar el nivel basal real de la prolactina. Por lo mismo, se ha sugerido la necesidad de que por lo menos tres muestras sanguíneas basales deben ser obtenidas a intervalos de 15 a 30 minutos, y ser analizadas cada una individualmente o como "pool", para evaluar los niveles basales reales de prolactina (35).

Por otro lado, el presente trabajo demostró que en respuesta a la metoclopramida oral, la mujer usuaria y no usuaria de un DIU TCu-380 tiene una respuesta de prolactina similar, tanto si es analizada para cada tiempo del muestreo, o con el nivel máximo de prolactina o con la suma de los niveles séricos de prolactina durante toda la prueba. A este respecto, nuestros hallazgos son similares a los descritos en un único reporte, en el cual se utilizó como estímulo específico a la clorpromacina (27).

En relación a las diferentes características obstétricas, se ha mencionado en algunos reportes que la paridad tiene una influencia en la respuesta de prolactina a un estímulo dado (36,37); en este sentido, las mujeres estudiadas en ambos grupos tenían paridad previa y no fue observada una correlación entre esta historia obstétrica y la respuesta de prolactina obtenida.

En resumen, no hay diferencias significativas en los niveles séricos basales, o en respuesta a metoclopramida de prolactina en mujeres sanas, con ovulación y paridad previa, usuarias y no usuarias de un DIU TCu-380.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

B I B L I O G R A F I A .

- 1.- Yen SSC, Joffe RB: Reproductive Endocrinology. Second Edition. WB Saunders Co., Philadelphia, 1986. 237-263.
- 2.- Katz E, Adashi EY.: Actualización en Endocrinología de la Reproducción. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Primera Edición. Mc Graw-Hill. Vol 3. México 1990. 605-617.
- 3.- Felig P, Baxter JD, Braedus AE, Frohman LA.: Endocrinología y Metabolismo. 1ra Edición. Mc Graw-Hill. México 1983. 963-965.
- 4.- Markoff E, Lee WD. : Glycosylated prolactin is a major circulating variant in human serum. J Clin Endocrinol Metab 1987; 65:1102.
- 5.- Escorza A, Larrea F, Valero A, Cravioto MC, Díaz-Sánchez V.: Structural changes in prolactin heterogeneity during gestation. XVIII Reunión Anual Soc Mex Nutr Endocrinol Guanajuato, Gto. Noviembre 1988.
- 6.- Clifton DK, Aksel S, Bremner WJ, Steiner RA, Soules MR.: Statistical evaluation of coincident prolactin and luteinizing hormone pulses during the normal menstrual cycle. J Clin

Endocrinol Metab 1988; 67:832.

- 7.- Speroff L , Glass RH , Kase NG: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Fourth Edition. William & Wilkins, Baltimore, 1989. 247-274.
- 8.- 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 1973; 117:962.
- 9.- Frantz AG.: Prolactin. N Engl J Med. 1978; 298:201.
- 10.- Findlay ALR. La reproducción y el feto. Primera Edición. El Manual Moderno, México, 1987. 205-208.
- 11.- Cornejo J, et al.: Participación del sistema dopaminérgico durante el ciclo menstrual. Ginec Obst Mex 1990; 58:481.
- 12.- Vekemans M, Delvoye P, L'Hermite M, Robyn C.: Serum prolactin levels during the menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 1977; 44:989.
- 13.- Tyson JE, Friesen HG.: Factors influencing the secretion of human prolactin and growth hormone in menstrual and gestational women. Am J Obstet Gynecol 1973; 166:377.

- 14.- Boyd III AE, Sánchez-Franco F.: Changes in the prolactin response to thyrotropin-releasing hormone (TRH) during the menstrual cycle of normal women. J Clin Endocrinol Metab 1977; 44:985.
- 15.- Ylikorkala O, Kauppila A.: The effects on the ovulatory cycle of metoclopramide-induced increased prolactin levels during follicular development. Fertil Steril 1981; 35:588.
- 16.- Kauppila A; Leinonen P, Vihko R, Ylostalo P.: Metoclopramide-Induced Hyperprolactinemia impairs ovarian follicle maturation and corpus luteum function in women. J Clin Endocrinol Metab 1982; 54:955.
- 17.- Jaffe RB, Yuen BH, Keye WR, Midgley AR.: Physiologic and pathologic prolifera of circulating human prolactin. Am J Obstet Gynecol. 1973; 117:757.
- 18.- Hingorani V, Uma Bai GR.: Lactation and lactational amenorrhoea with post-partum IUCD insertions. J Reprod Fert 1970; 23:513.
- 19.- Shevach AB, Spellacy WN.: Galactorrhea and contraceptive practices. Obstet Gynecol 1971; 38:286.

- 20.- Giampietro O, Ramacciotti C, Moggi G.: Normoprolactinemic galactorrhea in a fertile women with a copper intra-uterine device (copper IUD). Acta Obstet Gynecol Scand 1984; 63:23.
- 21.- Fortuny A, Pujol-Amat P, Calaf J.: Plasma levels of LH, FSH and prolactin in women during and after insertion of an intrauterine device. J Reprod Fert 1973; 35:628.
- 22.- Horn H, Finkelstein M, Ben-David M.: Possible effect of intrauterine device on galactorrhea in women. Contraception 1975; 12:419.
- 23.- Shalev E, Harpaz-Kerpel S, Engelhard Y, Weiner E, Eran A, Zuckerman H.: Serum ovarian steroids, prolactin and prostaglandin metabolites in women using the inert intrauterine device. Int J Gynaecol Obstet 1987; 25:139.
- 24.- Mehta S et al.: Serum prolactin levels in women using copper IUDs. Contraception 1977; 15:327.
- 25.- Dalla Pria S, Laureti E.: Dispositivi intrauterini e livelli serici di prolattina. Min Gin 1983; 35:769.
- 26.- Spellacy WN, Mahan CS, Buhi WC, Dumbaugh VS.: Plasma prolactin levels and contraception: oral contraceptives and intrauterine devices. Contraception 1978; 17:71.

- 27.- Spellacy WN, Buhi WC, Birk SA.: Stimulated plasma prolactin levels in women using medroxyprogesterone acetate or an intrauterine device for contraception. Fertil Steril 1975; 26:970.
- 28.- Bryant-Greenwood GD, Greenwood FC, Hale RW, Morishige WK.: Hormonal evaluation of the intrauterine progesterone contraceptive system. J Clin Endocrinol Metab 1977; 44:721.
- 29.- Wenof M, Aubert JM, Reyniak JV.: Serum prolactin levels in short-term and long-term use of inert plastic and copper intrauterine devices. Contraception 1979; 19:21.
- 30.- Ransom WTM, Chapman RS, Hull MGR.: Serum prolactin concentrations related to copper or inert intrauterine devices (IUDs) in women. Contraception 1979; 20:441.
- 31.- Adejuwon CA, Segal SJ, Faundes A, Alvarez-Sanchez F.: Comparative prolactin profiles in IUD users and non-IUD users. Contraception 1982; 25:613.
- 32.- Díaz S, Pavez M, Brandeis A, Cárdenas H, Croxatto HB.: A longitudinal study on cortisol, prolactin and thyroid hormones in users of Norplant subdermal implants or a copper T device. Contraception 1989; 40:505.

- 33.- Hwang PL, Ng Cs, Cheong ST.: Effect of oral contraceptives on serum prolactin : a longitudinal study in 126 normal premenopausal women. Clin Endocrinol (Oxf) 1986; 24:127.
- 34.- Suginami H, Hamada K, Yano K, Kuroda G, Matsuura S.: Ovulation induction with bromocriptine in normoprolactinemic anovulatory women. J Clin Endocrinol Metab 1986; 62:899.
- 35.- Fujimoto VY, Clifton DK, Cohen NL, Soules MR.: Variability of serum prolactin and progesterone levels in normal women: The relevance of single hormone measurements in the clinical setting. Obstet Gynecol 1990; 76:71.
- 36.- Musey VC, Collins DC, Musey PI, Martino-Saltzman D, Preedy JRK.: Long-term effect of a first pregnancy on the secretion of prolactin. N Eng J Med 1987; 316:229.
- 37.- Espinoza 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 1991; 55:885.