

PROLACTINEMIA EN MUJERES DE LA ALTURA Y DE NIVEL DEL MAR

Dres. Luis Quintana, Juan Coyotupa, Tulio Ramírez, Carlos Carrillo y Gustavo Gonzales

R E S U M E N

Se han estudiado los niveles de prolactina serica, la prevalencia de hiperprolactinemia y de galactorrea, y su correlación con la patología reproductiva en dos grupos de mujeres nativas de Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m).

Los niveles de prolactina serica fueron mayores a nivel del mar que en la altura. No se encontró diferencias en los niveles de prolactina entre fase folicular y luteal. La prevalencia de hiperprolactinemia, fue 2.6 veces mayor en Lima que en Cerro de Pasco. En Lima la mayor prevalencia de hiperprolactinemia se observa en aquellos casos de polimenorrea (100%) y de oligomenorrea (68.5%). En la altura, ninguno de los casos con patología reproductiva presentaron hiperprolactinemia. La prevalencia de galactorrea en los casos de patología reproductiva fue de 76% para Lima y 36% para Cerro de Pasco. Del total de casos con galactorrea el 65.4% en Lima y el 6.2% en Cerro de Pasco presentaron concomitantemente hiperprolactinemia.

En conclusión la prevalencia de hiperprolactinemia y de galactorrea es menor en la altura.

INTRODUCCION

La prolactina (PRL) es una proteína hormonal de peso molecular aproximado de 22800 sintetizada por las células eosinófilas de la adenohipofisis, y cuya vida media es de 15 minutos¹. Esta hormona actúa sobre receptores específicos situados en la periferia de la membrana celular de la glándula mamaria, útero², ovario³, glándula suprarrenal⁴, riñón⁵. Debido a la presencia de estos receptores, es que la PRL presenta múltiples acciones extramamarias, y que tienen potencial importancia en la patogénesis de diversas alteraciones clínicas y hormonales en el ser humano.

Si bien es cierto que concentraciones crecientes pero normales de prolactina serica son necesarias para una adecuada función ovárica⁶, el exceso en la liberación y/o producción de PRL (hiperprolactinemia) se asocia a trastornos tales como fase lútea corta⁷, tensión pre-menstrual⁸, ciclos anovulatorios⁸, hiperandrogenis-

mo⁹, síndrome de ovario poliquístico⁹, galactorrea, infertilidad y amenorrea^{6,9}.

La hiperprolactinemia y su correlato clínico ha sido ampliamente tratado por muchos investigadores; pero es necesario recalcar que todos estos estudios han sido realizados en poblaciones que viven a nivel del mar; considerando que una importante proporción de la población de nuestro país habita en las grandes alturas, es que se amerita su estudio en dichos grupos poblacionales de nativos y residentes a las grandes alturas.

Trabajos previos realizados en varones de altura demuestran que el rango de normalidad para prolactina está desviado hacia la izquierda en los nativos de altura¹⁰; asimismo se ha encontrado una menor respuesta de PRL a la administración exógena de TRH en varones nativos de Tarma (3000 msnm)¹¹. Los estudios en

mujeres, demuestran que la prolactina sérica es menor en la altura tanto en mujeres con ciclos menstruales normales como en gestantes¹².

En el presente trabajo se estudiaron los niveles de PRL sérica en mujeres de nivel del mar y de la altura normales y con patología reproductiva, y se estableció la prevalencia de hiperprolactinemia, así como su relación con las anomalías menstruales y/o galactorrea.

MATERIAL Y METODOS

Sujetos

Se estudiaron 2 grupos poblacionales, uno en Lima (150 m), y otro en Cerro de Pasco (4340 m). En ambos lugares se seleccionaron mujeres normales y con patología reproductiva. El grupo de mujeres normales fueron 80 para Lima, pertenecientes a una institución particular y que accedieron voluntariamente al estudio, y 63 para Cerro de Pasco, quienes asistían al hospital para obtener certificados de salud, y en quienes se verificó un buen estado de salud. El grupo con patología reproductiva estuvo conformada en Lima, por 68 pacientes con anomalías menstruales y/o galactorrea, que fueron vistas en el servicio de ginecología endocrinológica del Hospital Base Cayetano Heredia entre febrero de 1985 y julio de 1987 y en Cerro de Pasco, por 44 mujeres que asistieron al Consultorio Externo del departamento de Ginecología y Obstetricia y que presentaban anomalías del ciclo menstrual y/o galactorrea.

Las edades de las mujeres fluctuaron entre 15 y 40 años, y no eran gestantes, lactantes o menopáusicas. Ninguna de las pacientes habían recibido medicación durante los 3 meses previos al estudio.

DATOS

En cada una de las mujeres se obtuvo los siguientes datos: edad, lugar de nacimiento, edad de menarquía, régimen catamenial, día del ciclo menstrual, gestaciones, paridad, antecedentes de ingesta previa de sedantes y/o anticonceptivos.

Se evaluaron las siguientes alteraciones menstruales basadas en los lineamientos del manual de manejo de la pareja infértil de la OMS¹³:

- Amenorrea secundaria: Ausencia de períodos menstruales por más de 6 meses.
- Oligomenorrea: Ciclos menstruales mayores de 36 días y menores de 6 meses.
- Polimenorrea: Ciclos menstruales menores de 25 días.
- Hipermenorrea: Aumento del volumen del sangrado durante la menstruación.

En el examen físico se realizó la expresión mamaria para descartar la presencia de galactorrea.

Muestras Sanguíneas

A cada paciente, en condiciones de ayunas de 10 horas, se les extrajo una muestra de sangre de la vena antecubital, entre las 7 y 10 a.m. Después de la retracción del coágulo se centrifugó la muestra a 3000 RPM por 10 minutos. El suero obtenido fue congelado a 20° C. hasta su procesamiento.

Determinación de prolactina

La prolactina fue medida en suero por radioinmunoensayo, utilizando el método del doble anticuerpo, proporcionados por kits comerciales de Diagnostic Product Corporation. La hormona marcada con I-125 fue usada como trazador radioactivo. El anticuerpo contra prolactina humana ha sido desarrollado en conejos. Para el conteo de la radioactividad se utilizó un contador Gamma (Packard. A. Selektronic Design). El rango de normalidad en nuestro laboratorio es de 6 a 25 ng/ml. El coeficiente de variación intraensayo es de 4%. Todas las muestras fueron analizadas en un mismo ensayo.

ANALISIS ESTADISTICOS

Los datos son expresados como media aritmética, desviación standard, rangos y porcenta-

jes. Para comparar frecuencias se empleó el test del chi cuadrado, mientras que para comparar medias se empleó la prueba T de Student. La significación estadística se estableció al nivel de $P < 0.05$.

RESULTADOS

PROLACTINA SERICA EN MUJERES NORMALES DE LIMA Y CERRO DE PASCO

La prolactina serica se encuentra en mayor concentración en las mujeres de Lima que en las de Cerro de Pasco ($P < 0.001$) (Tabla 1). Esta mayor concentración de la PRL serica es observada tanto en la fase folicular como en la luteal ($P < 0.05$ y $P < 0.02$, respectivamente). No se observó diferencia entre los valores de PRL serica de la fase folicular con la obtenida en la fase luteal ($P : NS$) tanto en Lima como en Cerro de Pasco (Tabla 2).

PREVALENCIA DE HIPERPROLACTINEMIA EN MUJERES APARENTEMENTE NORMALES Y EN AQUELLAS CON PATOLOGIA REPRODUCTIVA

La prevalencia de hiperprolactinemia o porcentaje de mujeres con niveles de PRL serica mayor de 25 ng/ml fue significativamente mayor en Lima que en la altura, en una proporción de 2.6 casos en Lima por 1 caso observado en la altura, en la población general aparentemente normal. La prevalencia de hiperprolactinemia en mujeres con patología reproductiva en Lima es de 63.5%, casi 2 veces mayor a la observada en la población general. Esta diferencia es estadísticamente significativa ($P < 0.05$) (Tabla 3).

En Cerro de Pasco (4340 m), de 17 casos con patología reproductiva no se registró ningún caso de hiperprolactinemia (Tabla 3).

PREVALENCIA DE HIPERPROLACTINEMIA EN MUJERES DE LIMA Y CERRO DE PASCO SEGUN LA HISTORIA MENSTRUAL

En Lima, la mayor prevalencia de hiperprolactinemia se observa en aquellos casos de poli-

menorrea (100%), y de oligomenorrea (68.5%). En aquellos casos que se presentan con amenorrea, solo el 50% presentó niveles elevados de PRL serica. En la altura, ninguno de los casos con amenorrea ($n = 1$), oligomenorrea ($n = 2$) o polimenorrea ($n = 3$) presentaron hiperprolactinemia (Tabla 4).

PREVALENCIA DE HIPERPROLACTINEMIA EN MUJERES CON GALACTORREA

En Lima se observó 52 casos de galactorrea y en Cerro de Pasco 16 casos. Estos valores representan una incidencia del 76% y 36% para Lima y Cerro de Pasco respectivamente, con relación al total de mujeres con patología reproductiva estudiada en cada zona. Del total de casos con galactorrea el 65.4% en Lima y el 6.2% en Cerro de Pasco presentaron concomitantemente hiperprolactinemia. Del total de casos con hiperprolactinemia, el 79.1% en Lima y el 33% en Cerro de Pasco presentaron galactorrea concomitantemente. En Lima, el 76.7% de pacientes con hiperprolactinemia presentaron trastornos menstruales, mientras que en la altura de los 15 casos de hiperprolactinemia no se observó ningún caso con trastornos menstruales (Tabla 5).

DISCUSION

Los resultados del presente estudio demuestran que los valores promedios de prolactina serica en mujeres a nivel del mar son superiores a los observados en Cerro de Pasco. Estos resultados concuerdan con la observación de Solis y col¹¹, quienes encuentran que los valores basales de prolactina serica en varones de Tarma (3000 m) son significativamente menores a los de nivel del mar, y con los de Gonzales y col¹⁰, quienes encuentran que el rango de normalidad para la prolactina serica en varones de Cerro de Pasco (4340 m), está desviada a la izquierda con respecto al observado a nivel del mar. Esta menor concentración basal de prolactina puede deberse a una menor respuesta a los factores estimulatorios de prolactina, o a un aumento de la dopamina o factor inhibitorio de prolactina. La primera posibilidad ha sido evaluada anterior-

mente¹¹, habiéndose demostrado que los nativos de altura presentan una menor respuesta a la TRH, que los de nivel del mar. Karmali y col¹⁴, demostraron que cuando la presión parcial de oxígeno era alta en ambientes donde la presión atmosférica era normal, se observaba un incremento en los niveles de la prolactina sérica; estos hallazgos estarían en concordancia con los nuestros, donde la concentración de PRL es mayor a nivel del mar donde la presión parcial de oxígeno es significativamente mayor que en Cerro de Pasco.

Nuestros resultados no demuestran cambios de la prolactina sérica durante el ciclo menstrual. Los datos de la literatura al respecto son controversiales, ya que mientras unos no han evidenciado cambios durante las fases del ciclo^{15,17}, otros han encontrado una elevación significativa de la prolactina a mitad del ciclo y durante la fase luteal¹⁸.

La prolactina es importante en muchos procesos reproductivos, y su incremento dentro de los rangos de normalidad mejora la respuesta de las gonadas a las gonadotropinas; sin embargo cuando estos valores de prolactina superan los rangos de normalidad (hiperprolactinemia) se observa una disminución en la función gonadal. Es así que la hiperprolactinemia se asocia muy frecuentemente a trastornos en la función ovárica^{19,22}, que va desde alteraciones en la ovulación y fase lutea hasta la amenorrea.

En nuestro estudio se encuentra que la prevalencia de hiperprolactinemia en las mujeres de la población general fue de 32.5% en Lima y de 12.7% en Cerro de Pasco. Del mismo modo la prevalencia de hiperprolactinemia en mujeres con patología reproductiva fue significativamente mayor a nivel del mar que en la altura. A nivel del mar, la prevalencia de hiperprolactinemia en mujeres con patología reproductiva es prácticamente el doble de la observada en aquellas mujeres de la población general. El mayor porcentaje de hiperprolactinemias se observó en aquellas mujeres con polimenorrea (100%) y con oligomenorrea (69%), mientras que en el grupo de mujeres con amenorrea el 50% presentó hiperprolactinemia. Los datos de la literatura re-

fieren que la prevalencia de hiperprolactinemia en mujeres con amenorrea varía entre 14 y 50%^{21,23,26}, mientras que en la oligomenorrea es de 7.6%²⁵. En la altura no se observó ningún caso de hiperprolactinemia en aquellas mujeres con patología reproductiva. Esta menor prevalencia de hiperprolactinemia en mujeres de altura es similar a la observada en varones de la misma localidad. Así Gonzales y col¹⁰ han demostrado que la prevalencia de hiperprolactinemia en varones de nivel del mar es de 7.5% en relación al 1.9% observado en Cerro de Pasco. Una de las principales características de la hiperprolactinemia es la galactorrea; así en Lima casi el 80% de los casos de hiperprolactinemia presenta galactorrea. Esta situación es diferente en la altura donde solo el 33% de los casos de hiperprolactinemia presentaron galactorrea. Esto puede deberse a que muchas de las mujeres que presentaron valores elevados de PRL en la altura no sean realmente hiperprolactinéicas. Esta situación no es infrecuente puesto que la prolactina puede elevarse por muchos factores entre los que se incluye el stress; del mismo modo la secreción de PRL es pulsátil, y algunos de los casos con niveles elevados de PRL la toma de muestra de sangre puede haber coincidido con dicha pulsatibilidad.

La galactorrea es un fenómeno de producción y secreción láctea no asociada al embarazo o puerperio, y como tal es consecuencia a una mayor secreción o actividad biológica de la prolactina. A nivel del mar hemos observado que el 65% de pacientes con galactorrea tienen hiperprolactinemia, mientras que en la altura solo el 6.2% de las mujeres con galactorrea presentaron hiperprolactinemia. Esto puede deberse a que en la altura al estar el rango de normalidad desviado a la izquierda, la definición de hiperprolactinemia podría ser diferente a la descrita para nivel del mar.

Finalmente en nuestro estudio se ha verificado la asociación entre hiperprolactinemia y trastornos menstruales; así el 76.7% de mujeres con hiperprolactinemia presentaron trastornos menstruales. Se ha demostrado que la hiperprolactinemia actúa sobre la función reproductiva a dos niveles, sobre la secreción de gona-

dotropinas^{7 27 30}, o sobre el ovario mismo inhiben la formación de aromatas inducida por FSH en las células de la granulosa, o por bloqueo de la acción de la LH en las células de la teca interna^{31 32}. Estas acciones conducen a una mayor secreción de andrógenos³³ y consecuentemente se produce atresia folicular. En un estudio anterior hemos demostrado que la hiperprolactinemia incrementa los niveles sericos de testosterona en mujeres⁹, lo que revela esta acción directa de la prolactina en el ovario. Esta asociación entre hiperprolactinemia y trastornos menstruales no se observó en las mujeres de altura, lo cual significa que las causas de estos trastornos se deben principalmente a otras razones diferentes al de la hiperprolactinemia.

TABLA 1

Niveles de Prolactina Serica en mujeres normales de Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m)

Procedencia	Prolactina N	Serica (n/g/ml)	
		x	± ES
Lima	80	23.64	± 0.97
Cerro de Pasco	63	18.03	± 1.30 *

Los datos son el promedio ± error standard. N = Número de sujetos. * P < 0.001 con respecto a los valores en Cerro de Pasco.

TABLA 2

Niveles de Prolactina Serica en mujeres normales de Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m) según el ciclo menstrual.

Procedencia	Prolactina Serica (ng/ml)			
	Fase Folicular		Fase Luteal	
	N	x ± ES	N	x ± ES
Lima	21	18.19 ± 0.99*	24	19.15 ± 0.72**
Cerro de Pasco	30	15.12 ± 0.82	18	15.91 ± 1.04

Los datos son el promedio ± error standard. N = n. de sujetos. * P < 0.05; ** P < 0.002 entre Lima y Cerro de Pasco.

En resumen se ha demostrado que los niveles basales de prolactina, y la prevalencia de hiperprolactinemia son menores en la altura.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos sinceramente la colaboración de la Srta. Celeste Mérida en la recolección de las muestras en Cerro de Pasco. El presente estudio se realizó con el apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Lima - Perú (CONCYTEC), y del Programa Especial de Investigación, Desarrollo y Entrenamiento en Investigación en Reproducción Humana, Organización Mundial de la Salud.

TABLA 3

Prevalencia de Hiperprolactinemia en los grupos controles y con Patología Reproductiva a nivel del mar y en la altura.

Procedencia	Controles		Con Patología	
	n/N	%	n/N	%
Cerro de Pasco	8/62	12.7	0/17	0.0
Lima	26/80	32.5*	33/52	63.5**

n = Número de mujeres con hiperprolactinemia.

N = Número total de mujeres en cada grupo.

* = P < 0.02; ** P < 0.001 con respecto a C. de Pasco.

TABLA 4

Prevalencia de Hiperprolactinemia en mujeres de Lima y Cerro de Pasco según la historia menstrual.

Historia Menstrual	Lima		Cerro de Pasco	
	n/N	%	n/N	%
Normal	26/80	32.5	8/63	12.7
Amenorrea	8/16	50.0	0/1	0.0
Oligomenorrea	25/35	68.5	0/11	0.0
Polimenorrea	1/1	100.0	0/3	0.0

TABLA 5

Prevalencia de hiperprolactinemia en la galactorrea, de la galactorrea en la hiperprolactinemia, y de trastornos menstruales en la hiperprolactinemia en mujeres de Lima y Cerro de Pasco.

<i>Prevalencia</i>	<i>Lima</i> %	<i>Cerro de Pasco</i> %
Hiperprolactinemia en Galactorrea	65.4	6.2*
Galactorrea en Hiperprolactinemia	79.1	33.3*
Trastornos menstruales en Hiperprolactinemia	76.7	0.0*

* $P < 0.01$ con respecto a los valores encontrados en Lima.

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

- TURKINGTON R. W. (1972).: Human prolactin. An ancient molecule provides new insights for clinical medicine. *Am J Med* 53 : 389.
- NICOLL C. S. (1980).: Prolactin. *Fed. Proc.* 39 : 2561.
- HOLT J. A., RICHARDS J. S. (1976).: Effect of prolactin on LH receptor in rat luteal cells. *Endocrinology* 98 : 1005.
- CUTLER G. B., LORIAUX D. L. (1980).: Adrenarche and its relationship to the onset of puberty. *Fed Proc.* 39 : 2384.
- HORROBIN D. F., LLOYD I. J. (1971).: Actions of prolactin on human renal function. *The Lancet* 14 : 352.
- GONZALES G. F. (1985).: Mecanismos de maduración folicular: Aspectos endocrinos e implicancias clinicas. *Diagnóstico* 16 : 39.
- CORENBLUM B., PARADAUDEAU N., SHEWCHUK A. B. (1976).: Prolactin hypersecretion and short luteal phase defects. *Obst. Gynecol.* 47 : 486.
- BOHNET H. G., DAHLEN H. G. (1975).: Hyperprolactinemic anovulatory syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 42 : 132.
- GONZALES G., COYOTUPA J., NORIEGA L., CARRILLO C., GUTIERREZ R., QUINTANA L. (1988).: Hiperprolactinemia en el síndrome de ovario poliquístico: ¿Causa o consecuencia? *Diagnóstico* 21 : 106.
- GONZALES G. F., COYOTUPA J., RAMIREZ T. (1987).: Niveles de prolactina serica en varones a nivel del mar y en la altura: Prevalencia de la hipo y la hiperprolactinemia y su relación con la calidad del líquido seminal. II Congreso Peruano Endocrinol. Abst. 20.
- SOLIS J., GUERRA-GARCIA R., ACOSTA S., HURTADO J., VASQUEZ R., ALARCON R. (1981).: Prolactina en condición basal y después de la inyección endovenosa de TRH en sujetos normales de poblaciones de diferentes altitudes del Perú. IX Jornada Ped. Endoer. Abst.
- GONZALES G., SANTIAGO L., GONEZ C. (1989).: Niveles de prolactina serica en mujeres normales y en gestantes de nivel del mar y de la Altura. V Jornadas Científicas Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima - Perú. Abst.
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (1987).: Manual de Manejo de la Pareja Infertil. Ginebra - Suiza.
- KARMALI R. A., PARKE L., WEATHERLEY C. J., HORROBIN D. F. (1976).: Plasma prolactin levels during stimulated dive. *Brit. Med. J.* 2 : 237.
- FOURNIER P. J. R., DESJARDINS P. D., FRIESEN H. G. (1974).: Current understanding of human prolactin physiology and its diagnostic and therapeutic applications: A review. *Am J. Obstet. Gynecol.* 118 : 337.
- MCNEYLLI A. S., CHARD T. (1974).: Circulating levels of prolactin during the menstrual cycle. *Clin Endocrinol* 3 : 105.

17. JAFFE R. B., YUEN B. H. (1973).: Physiologic and pathologic profiles of circulating human prolactin. *Am. J. Obstetr. Gynecol.* 117 : 757.
 18. HALBREICH U., ASSAEL M. (1976).: Serum prolactin in women with pre-menstrual syndrome. *The Lancet* 2 : 654.
 19. ROLLAND R., SCHELLEKENS L. A. (1974).: Successful treatment of galactorrhea and amenorrhea and subsequent restoration of ovarian function by a new ergot alkaloid 2-bromo-ergocryptine. *Clin^{Endocrinol}* 3 : 155.
 20. SEPPALA M., HIRVONEN E. (1976).: Bromocriptine treatment of secondary amenorrhea. *The Lancet* 1 : 1154.
 21. GLASS M. R., WILLIAMS J. W. (1976).: Basal serum prolactin values and responses to the administration of tyrotropin releasing hormone (TRH) in women with amenorrhea. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 83 : 495.
 22. WALLACE R. B., SHERMAN B. M. (1985).: Clinical and biologic antecedents of the amenorrhea hyperprolactinaemia syndrome: A case control study. *Fertil Steril* 43 : 726.
 23. JACOBS H. S., HULL M. C. R. (1975).: Therapy-orientated diagnosis of secondary amenorrhea. *Hormone Res* 6 : 268.
 24. KLEINBERG D. L., GORDON M. D. (1977).: Galactorrhea: A study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. *N Eng J Medic* 296 : 589.
 25. PEPPERELL R. J. (1981).: Prolactin and reproduction. *fertil Steril* 35 : 267.
 26. SHEARMAN R. P., FRASER I. S. (1977).: Impact of new diagnostic methods on the differential diagnosis and treatment of secondary amenorrhea. *The Lancet* 1 : 1195.
 27. JACOBS H. S. (1976).: Prolactin and amenorrhea. *N. Engl. J. Med.* 295 : 954.
 28. QUIGLEY M. E., JUDD S. J., YEN S. S. C. (1979).: Effects of a dopamin antagonist on the release of gonadotropin and prolactin in normal women and women with hyperprolactinemic anovulation. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 48 : 718.
 29. ROTSZTEJN W. H., DROUVA S. V., PATTOU E., KORDON C. (1978).: Met-enkephalin inhibits dopamine induced LHRH release from mediobasal hypothalamus of male rats *Nature* 274 : 281.
 30. LUCIANO A., CHAPLER F., SHERMAN B. (1984).: Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 41 : 719.
 31. MAGOFFIN D., ERICKSON G. (1982).: Prolactin inhibition of LH-stimulated androgen synthesis in ovarian interstitial cells cultured in defined medium: Mechanism of action. *Endocrinology* 111 : 2001.
 32. CHEUNG C. Y. (1983).: Prolactin suppresses luteinizing hormone secretion and pituitary responsiveness to LHRH by a direct action at the anterior pituitary. *Endocrinology* 113 : 532.
 33. JEWELEWICZ R. (1984).: The role of endogenous opioid peptides in control of the menstrual cycle *Fertil Steril* 42 : 683.
-