

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

PROLACTIN EN LA REPRODUCCION HUMANA *

ARTURO ZÁRATE, ‡ ¶ JORGE SORIA ¶ y ELÍAS S. CANALES ¶

Al ser identificado el prolactín como una hormona distinta de la del crecimiento, se pudo determinar que desempeña un papel fundamental en el proceso de la lactancia, para el cual esta hormona, junto con otras, prepara a la glándula mamaria. En la actualidad se puede manipular farmacológicamente la secreción de prolactín y esto apunta a la posibilidad de una regulación de la lactancia. Se ha tratado de relacionar a ciertas alteraciones en la secreción de esta hormona mamotrópica con patología obstétrica que se manifiesta por modificaciones en el líquido amniótico.

No obstante que desde hace varios años se sospechaba la existencia del prolactín, no fue sino hasta recientemente que se logró establecer su individualidad química e inmunológica.^{1, 2} En la actualidad se puede determinar con toda

* Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, presentado en la sesión ordinaria del 9 de octubre de 1974.

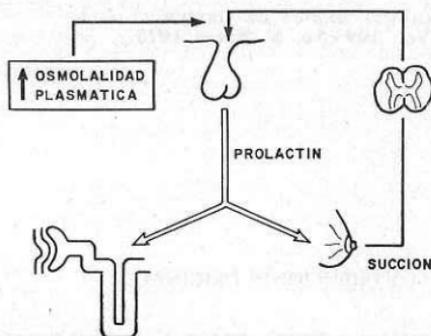
‡ Académico numerario.

¶ Hospital de Gineco-Obstetricia No. 1. Instituto Mexicano del Seguro Social.

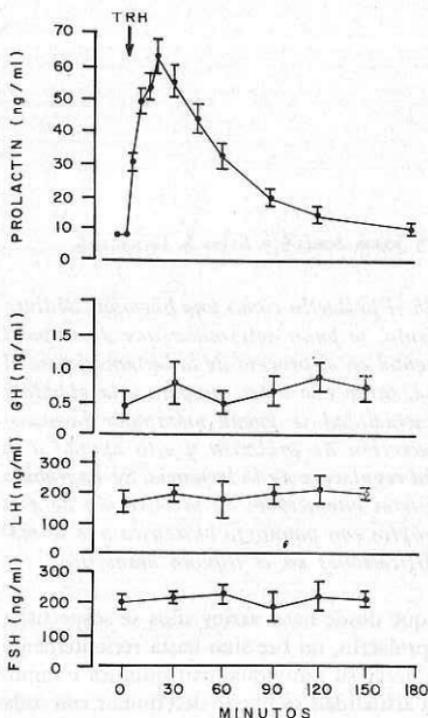
precisión la concentración del prolactín en los líquidos orgánicos, lo cual ha permitido efectuar estudios para conocer el papel que desempeña la hormona (figura 1).

Acción biológica

Aunque el prolactín posee diversos efectos en las diferentes especies del reino animal, en el humano sólo se conocen hasta ahora dos sitios donde ejerce sus



2 Esquemáticamente se demuestra el control de la secreción y el efecto biológico del prolactín.



1 Bajo el estímulo de 400 μ g de hormona liberadora de tirotropina (TRH) administrada por vía endovenosa se produce aumento en el prolactín circulante, sin modificar la concentración de la hormona de crecimiento (GH), la hormona estimulante del folículo (FSH) ni la hormona luteinizante (LH).

acciones biológicas fundamentales: la glándula mamaria y el riñón (fig. 2).

En la mujer, el efecto primario del prolactín se ejerce sobre el alvéolo mamario, en donde se acopla con los receptores específicos localizados en la membrana de la célula epitelial para iniciar la secuencia de los cambios bioquímicos que determinan la producción de la leche.³ El prolactín prepara a la glándula mamaria para la lactancia y la lactogénesis, contando con la acción sinérgica de esteroides sexuales, cortisol, insulina, hormona de crecimiento, tiroxina y hormona paratiroidea; durante el embarazo, se agrega la del lactógeno placentario. No se ha demostrado que el prolactín tenga propiedad luteotrófica,⁴ tal y como se supuso durante mucho tiempo, en base a que en los roedores esta hormona sí regula la actividad del cuerpo lúteo.⁵

Por el contrario, en el hombre no se ha esclarecido la función que desempeña el prolactín. En animales de experimentación se encuentra una acción sinérgica con los esteroides sexuales sobre el crecimiento de las vesículas seminales y de la próstata; además, modifica el pH y el

volumen del líquido seminal. Algunos estudios preliminares realizados en el hombre revelan cierta relación entre la concentración de prolactín en la sangre y la producción espermática, pero aún no se ha podido comprobar relación de causa a efecto.⁶

El prolactín da lugar a aumento en la filtración glomerular y parece ser que también facilita la acción de la aldosterona sobre el túbulo renal.⁷ Relacionado con este mismo efecto, se ha supuesto que durante el embarazo la hormona pudiera desempeñar algún papel sobre el control del volumen y osmolalidad del líquido amniótico.⁸

Mecanismo de secreción

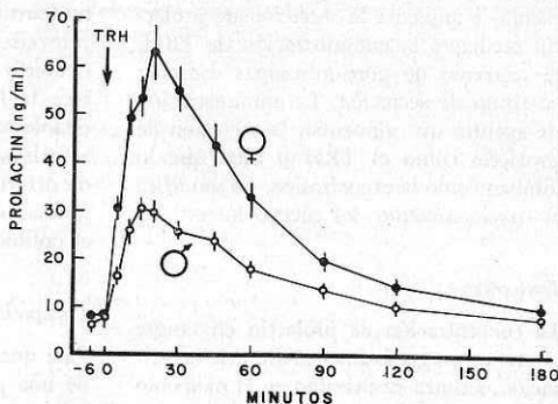
El hipotálamo regula la secreción de prolactín a través de una hormona que vertida en la circulación portal, del tallo pituitario, alcanza a la adenohipófisis y produce un efecto inhibitorio continuo sobre las células mamotrópicas. La hormona hipotalámica es un polipéptido de cadena corta y se le conoce como factor inhibidor de prolactín (PIF). A su vez,

la secreción de PIF se modifica de acuerdo con la concentración cerebral de los neurotransmisores dopamina y noradrenalina, así como la de estrógenos y progesterona. Parece ser que también existe un mecanismo secretorio secundario, de tipo estimulante, que se ejerce a través de otra neurohormona que se denomina hormona estimuladora de prolactín (PRH); así mismo, se encontró que la administración de hormona liberadora de tirotropina (TRH) es capaz de estimular tanto la secreción de tirotropina como la de prolactín, por lo que se ha supuesto que la PRH pudiera tener una estructura química semejante a la de TRH.^{9, 10} Por otro lado, la concentración en sangre de estrógenos modula la respuesta hipofisaria al control hipotalámico (figura 3).

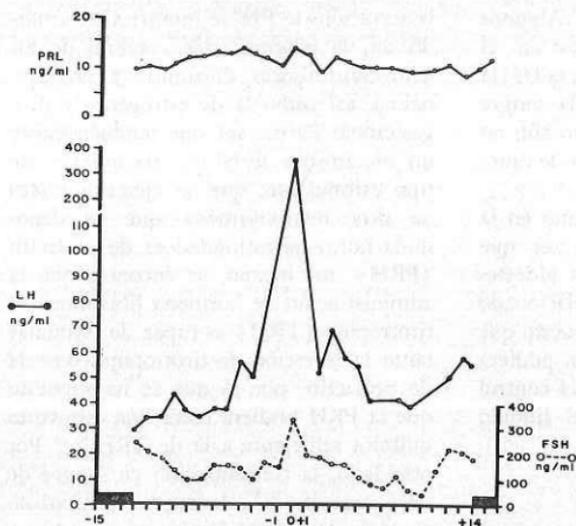
Así, cualquier condición que interrumpa la circulación portal hipotálamo-hipofisaria es seguida de aumento en el prolactín circulante.

Ciclo menstrual

La concentración sanguínea de prolactín en condiciones basales exhibe variaciones



3 La respuesta que se obtiene con el estímulo de hormona liberadora de tirotropina (TRH) es diferente de acuerdo con el sexo. En las mujeres se obtiene incremento mayor en la concentración sanguínea de prolactín.



4 El prolactín en sangre no se relaciona con los cambios observados en las cifras de FSH y de LH durante el ciclo ovárico.

amplias de día a día y de una mujer a otra; sin embargo, no existe correlación con los cambios cíclicos en la concentración de gonadotropinas (fig. 4).

La elevación en las cifras de las hormonas luteinizante y estimulante del folículo (LH y FSH) que aparece coincidiendo con la ovulación, no guarda una relación con el nivel sérico de prolactín.^{9,10} Además, cuando experimentalmente se aumenta la secreción de prolactín mediante la administración de TRH, la secreción de gonadotropinas conserva su ritmo de secreción. La administración de agentes que aumentan la secreción de prolactín como el TRH o bien que lo inhiban como la ergocriptina, no modifica el funcionamiento del cuerpo lúteo.¹¹

Embarazo

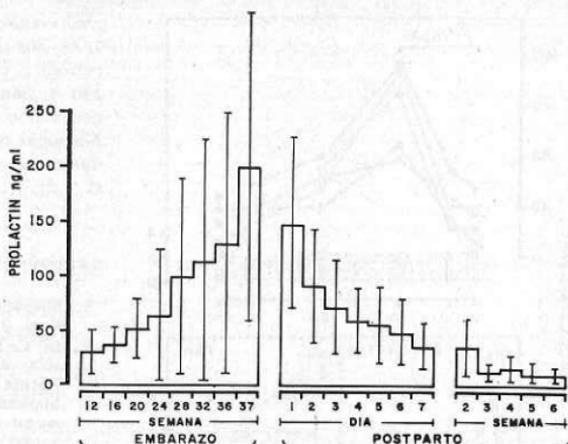
La concentración de prolactín en sangre aumenta progresivamente durante la gestación, alcanza su máximo en el momento

del parto, y a partir de entonces comienza un descenso rápido (fig. 5). El aumento del prolactín es aproximadamente de 20 a 25 veces al final del embarazo y se interpreta como una preparación fisiológica para tener listo el mecanismo productor de leche.¹² Llama la atención que durante la gestación no existe salida de leche a pesar de la acción de gran cantidad de prolactín sobre la mama. En el postparto descienden rápidamente los niveles circulantes de estrógenos, se suprime el efecto inhibitorio sobre la mama y aparece la lactancia, la cual se continúa al establecerse la succión del pezón. En la actualidad existen estudios que tratan de determinar alguna correlación entre la producción de prolactín y trastornos como el polihidramnios.

Lactancia

Para que se inicie la lactancia se requiere de una producción elevada de prolactín,

5 La concentración de prolactín aumenta durante todo el embarazo, tal vez por el efecto estimulador simultáneo de los esteroides sexuales y el lactógeno placentario. Después del parto se observa un descenso brusco en los valores de prolactín en sangre. (Tomado de Friesen.⁸)

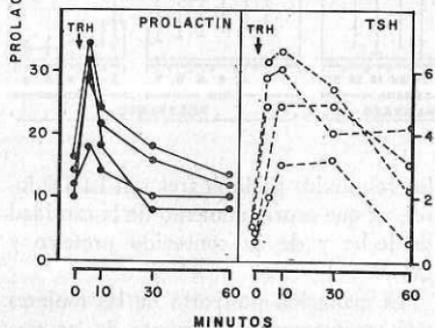
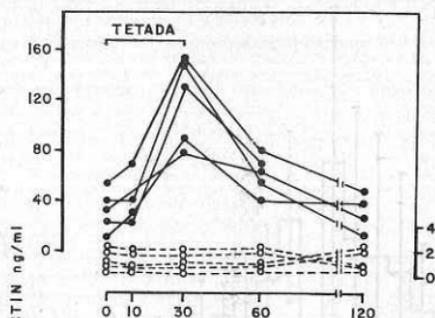


pero después es relativamente independiente de la concentración de esta hormona. La succión del pezón desencadena un reflejo medular, que al llegar al hipotálamo probablemente da lugar, ya sea a inhibición en la secreción del PIF o bien a liberación de PRH, con la consecuente secreción de prolactín. Esta elevación en el prolactín prepara a la mama para la siguiente "tetada". También se ha demostrado¹³ que en la secreción de prolactín no interviene TRH, puesto que la succión del pezón no se acompaña de liberación de tirotropina (fig. 6). Por otro lado, la ocitocina, que también se secreta en respuesta a la succión del pezón, permite la expulsión de la leche sin modificar la producción de prolactín. Este vaciamiento lácteo es indispensable para mantener la lactancia. Los estímulos sensoriales activan la vía medular refleja de liberación de ocitocina, de tal manera que cuando la madre oye el llanto del niño o juega con él, hay salida de leche.¹⁴ La galactogénesis defectuosa se ha tratado de mejorar con la administración de TRH; hasta ahora

los resultados preliminares son halagadores, ya que ocurre aumento de la cantidad de leche y de su contenido proteico y graso.

La evolución postparto de las mujeres que amamantan es diferente de las que no lo hacen. La amenorrea y el periodo de esterilidad son más prolongados en las primeras y se cree que ello sea debido a un estado refractario por parte de los ovarios al estímulo adenohipofisario.^{15, 16} Se sugiere que el prolactín tiene una participación en la respuesta ovárica disminuida, aunque no se ha podido determinar con precisión el correspondiente mecanismo. Si así fuera el caso, el prolongar artificialmente la lactancia podría representar ventajas económicas, sanitarias y de control de la fertilidad.

El señor doctor Arturo Zárate Treviño se graduó en la Escuela de Medicina de la Universidad Autónoma Potosina, habiendo sido distinguido con *summa cum laude* y mención honorífica. Efectuó su residencia en medicina interna y tiroidología de 1960 a 1964, en el Instituto Nacional de la Nutrición. Fue beca-



6 Durante el puerperio y lactancia, la administración de hormona liberadora de tirotropina (TRH) se acompaña de secreción tanto de tirotropina (TSH) como de prolactina (PRL); en cambio, la succión del pezón sólo produce secreción de PRL sin afectar a la TSH circulante. (Modificado de Noel.¹⁴)

rio investigador de 1964 a 1966 en el Colegio Médico de Augusta, Georgia. Obtuvo la Maestría en Ciencias Médicas en endocrinología, diabetes y nutrición en 1970 con la tesis "Amenorrea secundaria; estudio gineco-endocrino de 200 casos". Es profesor titular de endocrinología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México y del curso de ginecología endocrina para graduados, con sede en el Hospital de Gineco-Obstetricia No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social, institución en la cual es actualmente jefe del Departamento Clínico de Endocrinología. Es presidente de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología durante 1975 y autor del libro *Endocrinología*

ginecológica y del embarazo, publicado en 1973. Sus demás publicaciones en la literatura periódica y en libros diversos suman más de 130 y han aparecido tanto en la literatura nacional como en la extranjera. La Academia Nacional de Medicina lo admitió como socio numerario de su Departamento de Medicina el 9 de octubre de 1974.

REFERENCIAS

1. Sherwood, L. M.: *Human prolactin*. New Engl. J. Med. 284:774, 1971.
2. Li, C. H.; Dixon, J. S. y Lo, T. B.: *Amino-acid sequence of ovine lactogenic hormone*. Nature 224:695, 1969.
3. Majumder, G. C. y Turkington, R. W.: *Hormonal regulation of protein kinase and adenosine 3', 5'-monophosphate binding protein in developing mammary gland*. J. Biol. Chem. 246:5545, 1971.
4. Jaffe, R. B.; Ho Yuen, B.; Keye, W. R. y Midgley, Jr., A. R.: *Physiologic and pathologic profiles of circulating human prolactin*. Amer. J. Obstet. Gynec. 117:757, 1973.
5. Meites, J. y Nicoll, C. S.: *Adenohypophysis: prolactin*. Ann. Rev. Physiol. 28:57, 1966.
6. Pasteels, J. L. y Robyn, C.: *Human prolactin*. En: *Proc. International Symposium on Human Prolactin*. Pasteels, J. L. y Robyn, C. (Eds.). Amsterdam, Excerpta Medica, 1973.
7. Horrobin, D. F.; Lloyd, I. J.; Lipton, A.; Burstyn, P. G.; Durkin, N. y Muiruri, K. L.: *Actions of prolactin on human renal junction*. Lancet 2:352, 1972.
8. Friesen, H. G.; Fournier, P. y Desjardins, P.: *Pituitary prolactin in pregnancy and normal and abnormal lactation*. Clin. Obstet. Gynec. 16:25, 1973.
9. Valverde, C.; Chieffo, V. y Reichlin, S.: *Prolactin-releasing factor in porcine and rat hypothalamic tissue*. Endocrinology 91:982, 1972.
10. Jacobs, L. S.; Snyder, P. J.; Wilber, J. F.; Utiger, R. D. y Daughaday, W. H.: *Increased serum prolactin after administration of synthetic thyrotropin-releasing hormone (TRH) in man*. J. Clin. Endocr. Metab. 33:996, 1971.
11. Bowers, C. Y.; Friesen, H. G.; Hwang, P.; Guyda, H. J. y Folkers, K.: *Prolactin and thyrotropin release in man by synthetic pyroglutamyl-histidyl-prolinamide*. Biochem. Res. Commun. 45:1033, 1971.
12. Tayson, J. E.; Hwang, P.; Guyda, H. y Friesen, H. G.: *Studies of prolactin secretion in human pregnancy*. Amer. J. Obstet. Gynec. 113:14, 1972.
13. Zárate, A. y Canales, E. S.: *Prolactin: secreción en condiciones fisiológicas y en patología*. Ginec. Obstet. Méx. 33:109, 1973.

14. Noel, G. L.; Suh, H. K. y Frantz, A. G.: *Prolactin release during nursing and breast stimulation in postpartum and nonpostpartum subjects*. J. Clin. Endocr. Metab. 38:413, 1974.
15. Zárate, A.; Canales, E. S.; Soria, J.; Ruiz, F. y MacGregor, C.: *Ovarian refractoriness during lactation in women. Effect of gonadotropin stimulation*. Amer. J. Obstet. Gynec. 112: 1130, 1972.
16. Canales, E. S.; Zárate, A.; Soria, J.; León, C. y Fonseca, M. E.: *Ovarian response to gonadotropin stimulation during the postpartum period in non-lactating women*. J. Steroid. Biochem. 5:362, 1974.

Transplante de páncreas

Hasta el momento actual se han realizado 36 trasplantes pancreáticos, con técnicas diversas —injertos del órgano completo con todo y duodeno, o injertos segmentarios, de cuerpo y cola—, y tácticas quirúrgicas también variadas —ligadura del Wirsung o anastomosis del mismo para conservar la función exócrina—. En verdad, no se han resuelto todavía las dificultades técnicas para evitar la acumulación del exudado peripancreático, rico en proteínas y fermentos, que tiende inevitablemente a infectarse.

Este trasplante se viene haciendo desde 1966 y en cuatro enfermos se sabe que el injerto funcionó durante 10, 12, 22 y 32 meses. Se vió que la colocación del órgano, en forma total o segmentaria, corrigió las alteraciones metabólicas y los pacientes pudieron prescindir de la insulina exógena. Pero lo importante es saber si se obtiene igualmente la estabilización o la regresión de las complicaciones vasculares, si se mejora la neuropatía y se detiene la evolución de la nefropatía.