



## Secreción irregular de prolactina en mujeres infértiles con galactorrea normoprolactinémica

Carlos A. Villanueva Díaz,\* Mirna Echavarria Sánchez,\* Armando Juárez Bengoa\*

Nivel de evidencia: II-2

### RESUMEN

**Antecedentes:** las alteraciones implicadas en la secreción de prolactina (frecuencia y amplitud), en los casos de macro o microprolactinoma, se relacionan con trastornos funcionales del lactotropo tumoral. Ciertas pruebas sugieren que la hiperprolactinemia no tumoral puede deberse a una alteración hipotalámica. La irregularidad en la secreción de prolactina no se ha estudiado por métodos cuantitativos en pacientes con galactorrea normoprolactinémica. Dicha afección puede considerarse estado previo a la hiperprolactinemia tumoral y no tumoral.

**Objetivo:** analizar el patrón de secreción de prolactina de 24 horas y su regularidad de secreción en un grupo de mujeres infériles con galactorrea normoprolactinémica.

**Pacientes y métodos:** estudio transversal y comparativo realizado en cuatro mujeres sanas y seis mujeres infériles con galactorrea normoprolactinémica sin tumor demostrable en la tomografía axial computada. Se analizó el perfil de secreción de prolactina de 24 horas, cociente de la concentración media de prolactina diurna/nocturna, entropía aparente y cociente de la entropía aparente.

**Resultados:** en las pacientes con galactorrea normoprolactinémica hubo hiperprolactinemia nocturna y desaparición del ritmo circadiano. El cociente de concentración diurna/nocturna fue menor en las mujeres con galactorrea normoprolactinémica ( $1.28 \pm 0.25$  vs  $1.75 \pm 0.05$ ;  $p=0.01$ ). Se encontró mayor irregularidad de secreción de prolactina en las pacientes con galactorrea normoprolactinémica: entropía aparente de  $0.853 \pm 0.158$  vs  $0.608 \pm 0.171$  ( $p=0.04$ ) y cociente de entropía aparente de  $0.839 \pm 0.11$  vs  $0.661 \pm 0.14$  ( $p=0.04$ ).

**Conclusiones:** en las pacientes con galactorrea normoprolactinémica la secreción diaria de prolactina es irregular y en mayor cantidad. Estas alteraciones ocurren de manera independiente a la coexistencia de un tumor, lo cual sugiere que la secreción irregular de prolactina es producto de una secreción anormal mediada por los reguladores hipotalámicos (dopamina, hormona liberadora de tirotropina) de esta hormona. Se sugiere que la hiperprolactinemia oculta puede explicar la galactorrea o la infertilidad en mujeres con galactorrea normoprolactinémica.

**Palabras clave:** prolactina, galactorrea normoprolactinémica, ritmo circadiano.

### ABSTRACT

**Background:** Abnormal frequency and pulse amplitud of prolactin secretion in micro and macroprolactinomas has been attributed to a dysfunctional tumoral lactotrope. Previous evidence suggests that non tumoral hyperprolactinemia is caused by a hypothalamic dysfunction. The regularity of prolactin secretion has not been studied with quantitative methods in patients with normoprolactinemic galactorrhea (NPG) which could be considered an entity that precedes non tumoral and tumoral hyperprolactinemia.

**Objective:** To analyze the 24-hour prolactin secretion pattern and its secretion regularity in a group of infertile women with normoprolactinemic galactorea.

**Patients and methods:** A transversal-comparative study was carried out in 6 infertile women with normoprolactinemic galactorrhea and 4 healthy women as controls. The 24 hour prolactin profile, the ratio night time mean concentration/daytime mean concentration (NM/DM ratio) and apparent entropy (Ap En, Ap En ratio) were compared in the two groups.

**Results:** Blunting of the nyctohemeral rythm and nocturn hyperprolactinaemia occurred in patients with normoprolactinemic galactorrhea (NPG). NM/DM ratio was lower in patients with NPG than in controls ( $1.28 \pm 0.25$  vs.  $1.75 \pm 0.05$ ;  $p=0.01$ ). Higher irregularity of prolactin secretion was found in patients with NPG (ApEn:  $0.853 \pm 0.158$  vs  $0.608 \pm 0.171$ ,  $p=0.04$ ; Ap En ratio:  $0.839 \pm 0.11$  vs  $0.661 \pm 0.14$ ;  $p=0.04$ ).

**Conclusions:** The irregularity of prolactin secretion in patients with NPG is not dependant on the presence of a pituitary tumour which suggests that a hypothalamic dysfunction underlies this condition. An irregular secretion and a higher daily mass production of prolactin in patients with NPG could explain both galactorrhea and infertility.

**Key words:** prolactin, normoprolactinemic galactorrhea, circadian rythm.

### RÉSUMÉ

**Antécédents :** les altérations impliquées dans la sécrétion de prolactine (fréquence et ampleur), dans les cas de macro et microprolactinome, sont liées avec des troubles fonctionnels du lactotrope tumoral. Quelques tests suggèrent que l'hyperprolactinémie non tumorale peut

être due à une altération hypothalamique. L'irrégularité dans la sécrétion de prolactine n'a pas été étudiée par des méthodes quantitatives chez des patientes avec galactorrhee normoprolactinémique. Cette affection peut se considérer un stade préalable à la hyperprolactinémie tumorale et non tumorale.

**Objectif :** analyser le patron de sécrétion de prolactine de 24 heures et sa régularité de sécrétion dans un groupe de femmes stériles avec galactorrhee normoprolactinémique.

**Patients et méthode :** étude transversale et comparative dans quatre femmes saines et six femmes stériles avec galactorrhee normoprolactinémique sans tumeur démontrable dans la tomographie axiale informatisée. On a analysé le profil de sécrétion de prolactine de 24 heures, quotient de la concentration moyenne de prolactine diurne/nocturne, entropie apparente et quotient de l'entropie apparente.

**Résultats :** dans les patientes avec galactorrhee normoprolactinémique il y a eu hyperprolactinémie nocturne et disparition du rythme circadien. Le quotient de concentration diurne/nocturne a été inférieur dans les femmes avec galactorrhee normoprolactinémique ( $1.28 \pm 0.25$  vs  $1.75 \pm 0.05$ ;  $p = 0.01$ ). On a trouvé majeure irrégularité de sécrétion de prolactine dans les patientes avec galactorrhee normoprolactinémique : entropie apparente de  $0.853 \pm 0.158$  vs  $0.608 \pm 0.171$  ( $p = 0.04$ ) et quotient d'entropie apparente de  $0.839 \pm 0.11$  vs  $0.661 \pm 0.14$  ( $p = 0.04$ ).

**Conclusions :** dans les patientes avec galactorrhee normoprolactinémique la sécrétion quotidienne de prolactine est irrégulière et dans une quantité majeure. Ces altérations se passent de forme indépendante à la coexistence d'une tumeur, ce qui suggère que la sécrétion irrégulière de prolactine est résultat d'une sécrétion anormale par l'intermédiaire des régulateurs hypothalamiques (dopamine, hormone de libération de thyrotropine) de cette hormone. On suggère que l'hyperprolactinémie cachée peut expliquer la galactorrhee ou la stérilité chez des femmes avec galactorrhee normoprolactinémique.

**Mots-clé :** prolactine, galactorrhee normoprolactinémique, rythme circadien.

## RESUMO

**Antecedentes:** as alterações implicadas na secreção de prolactina (frequência e amplitude), nos casos de macro ou microplacotinoma, se relacionam com transtornos funcionais do lactotropo tumoral. Algumas provas sugerem que a hiperprolactinemia não tumoral pode ser causada pela alteração hipotalâmica. A irregularidade na secreção de prolactina não foi estudada ainda por métodos quantitativos em pacientes com galactorréia normoprolactinêmica. Tal afeção pode se considerar estádio prévio à hiperprolactinemia tumoral e não tumoral.

**Objetivo:** analizar o padrão de prolactina de 24 horas e a sua regularidade de secreção num grupo de mulheres infértils com galactorréia normoprolactinêmica.

**Pacientes e métodos:** estudo transversal e comparativo em quatro mulheres sadias e seis mulheres infértils com galactorréia normoprolactinêmica sem tumor evidente na tomografia axial computadorizada. Analizou-se o perfil de secreção de prolactina de 24 horas quociente da concentração média de prolactina diurna/noturna entropia aparente e quociente da entropia aparente.

**Resultados:** nas pacientes com galactorréia normoprolactinêmica apresentou-se hiperprolactinemia noturna e desaparição do ritmo circadiano. O quociente de concentração diurna/noturna foi menor nas mulheres com galactorréia normoprolactinêmica ( $1,28 \pm 0,25$  vs  $1,75 \pm 0,05$ ;  $p = 0,01$ ). Encontrou-se maior irregularidade de secreção de prolactina nas pacientes com galactorréia normoprolactinêmica: entropia aparente de  $0,853 \pm 0,158$  vs.  $0,608 \pm 0,171$  ( $p = 0,04$ ) e quociente de entropia aparente de  $0,839 \pm 0,11$  vs  $0,661 \pm 0,14$  ( $p = 0,04$ ).

**Conclusões:** nas pacientes com galactorréia normoprolactinêmica a secreção diária de prolactina é irregular e em maior quantidade. Estas alterações ocorrem independentemente da coexistência dum tumor, o que sugere que a secreção irregular de prolactina é produto dum a secreção abnormal mediada pelos reguladores hipotalâmicos (dopamina, hormônio liberador de tirotropina) deste hormônio. Sugere-se que a hiperprolactinemia oculta pode explicar a galactorréia ou a infertilidade em mulheres com galactorréia normoprolactinêmica.

**Palavras chave:** prolactina, galactorréia normoprolactinêmica, ritmo circadiano.

Hace poco se demostró que las pacientes con hiperprolactinemia, relacionada con micro o macroadenoma, tienen alteraciones en la frecuencia y amplitud de la secreción pulsátil de prolactina. Puesto que este patrón se ha observado también en la

secreción de otras hormonas vinculadas con tumores hipofisarios, se ha sugerido que la regulación paracrina de las células es similar en dichos tumores; por lo tanto, la irregularidad de la secreción hormonal puede atribuirse a las células tumorales.<sup>1,2</sup>

La galactorrea normoprolactinémica aparece en 30 a 40% de las mujeres con síndrome de galactorrea-amenorrea y con frecuencia se relaciona con infertilidad.<sup>3,4</sup> La mayor parte de la información no apoya la idea que éste sea un síndrome en el cual la fisiología de la prolactina puede alterarse a diferentes niveles: desde su secreción en la hipófisis, hasta la respuesta de la glándula mamaria.<sup>5-7</sup> Estudios previos en pacientes con galactorrea normoprolactinémica han identificado hiperprolactinemia oculta y respuesta anormal de prolactina al

\* Instituto Nacional de Perinatología.

Correspondencia: Dr. Carlos A. Villanueva Díaz. Instituto Nacional de Perinatología. Montes Urales 800, 4º piso, torre de investigación, colonia Lomas Virreyes, México, DF, CP 11000. Tel: 5520-9900 ext. 363, 365. E-mail: villanuevacmx@yahoo.com.mx

Recibido: octubre, 2006. Aceptado: diciembre, 2006.

Este artículo debe citarse como: Villanueva Díaz CA, Echavarria Sánchez M, Juárez Bengoa A. Secrección irregular de prolactina en mujeres infértils con galactorrea. Ginecol Obstet Mex 2007;75:73-78. La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

estímulo de la hormona liberadora de tirotropina. Dicho trastorno puede originarse por la regulación hipotalámica de esta hormona o por anomalías intrínsecas de las células del lactotropo hipofisario.<sup>8-10</sup> Uno de los factores que no se han analizado en mujeres con esta afección es el control de las alteraciones relacionadas con la liberación fisiológica de prolactina, además de no especificar cómo se descarta la coexistencia de un microadenoma hipofisario. Con base en lo anterior se analiza el patrón de secreción de prolactina de 24 horas y su regularidad de secreción, por medio del análisis de conglomerados (*cluster analysis*) en un grupo de mujeres infériles con galactorrea normoprolactinémica. También se realiza tomografía axial computada de la silla turca para controlar los factores fisiológicos relacionados con la secreción de prolactina.

## PACIENTES Y METODOS

Se incluyeron seis mujeres que asistieron a la Clínica de Esterilidad del Instituto Nacional de Perinatología con antecedentes de infertilidad primaria (mayor a tres a años); actividad sexual de dos a cuatro veces por semana, galactorrea bilateral, ciclos menstruales normales y concentración de progesterona sérica >5 ng/mL entre los días 18 a 22 del ciclo (grupo 1). Estas pacientes, con rango de edad entre 25 y 35 años, negaron la administración de tratamiento anticonceptivo u hormonal relacionado con la secreción de prolactina. Se descartó la coexistencia de tumor hipofisario (por tomografía axial computada de la silla turca) y enfermedad fibroquística de la mama (por práctica clínica y ultrasonido). Las parejas sexuales de estas mujeres tuvieron calidad seminal normal. El grupo control consistió en cuatro mujeres sanas, sin previa concepción y con rango de edad de 25 a 35 años (grupo 2). La concentración basal de prolactina, obtenida de tres muestras consecutivas a las 8:00 AM, fue <20 ng/mL en los dos grupos de estudio. Todas las mujeres firmaron el consentimiento informado; el protocolo fue aprobado por el comité de investigación y ética de la institución.

### Obtención de las muestras

Las mujeres se internaron en el hospital a las 6:00 h en el tercer día de su ciclo menstrual. Se canalizó una vena antecubital con aguja de calibre 18 (Intracath, Boston

MA.) y se mantuvo permeable con solución de NaCl al 0.9% (0.5 a 1 L/día). A las 8:00 h se colectaron 10 mL de sangre para analizar los parámetros basales de hormona luteinizante, hormona folículo estimulante, estradiol, prolactina y hormona del crecimiento. Después, se colectaron 5 mL/hora de sangre en tubos no heparinizados, con las pacientes en reposo. Antes de cada toma se lavó el catéter para evitar el fenómeno de dilución. Se ofrecieron tres alimentos al día (8:00, 14:00 y 20:00 h, respectivamente) con contenido total de 1,800 kcal: 50% de carbohidratos, 15% de proteínas y 35% de grasa. A las 22:00 horas las mujeres permanecerían dormidas.

### Análisis hormonal

La concentración basal de estradiol, prolactina, hormona luteinizante, hormona folículo estimulante, tirotropina y hormona del crecimiento se determinó por inmunoradiometría, en aliquotas de suero por duplicado, con reactivos comerciales de Amersham (Amersham, New Haven CT). La sensibilidad de los ensayos fue de 10 pg/mL para estradiol; 1 ng/mL, prolactina; 2 mIU/mL, hormona luteinizante; 3 mIU/mL, hormona folículo estimulante; 0.025 IU/mL, tirotropina y 0.5 ng/mL para hormona del crecimiento. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron de 8 a 12%, 5 a 8%; 6 a 8%; 8 a 10%, 5 a 11% y 7 a 10%, respectivamente, para las mismas hormonas.

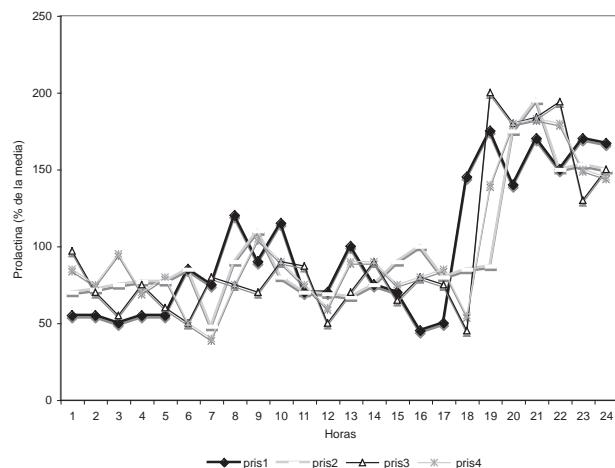
### Análisis estadístico

Los datos se graficaron por análisis de dispersión, en porcentaje, de la media individual de 24 horas.<sup>11</sup> El análisis de los picos de secreción de prolactina se realizó por conglomerados (*pooled t test cluster analysis*), con un programa de cómputo para distribución normal de los datos. Se utilizó como constante el coeficiente de variación de los duplicados.<sup>12</sup> El análisis comparativo de la entropía aparente, el cociente de entropía aparente y el cociente de la concentración media diurna/nocturna de prolactina, se hizo mediante la prueba de Wilcoxon con nivel alfa de 0.05.

## RESULTADOS

No hubo diferencias entre los grupos en la concentración basal de estradiol, prolactina, hormona

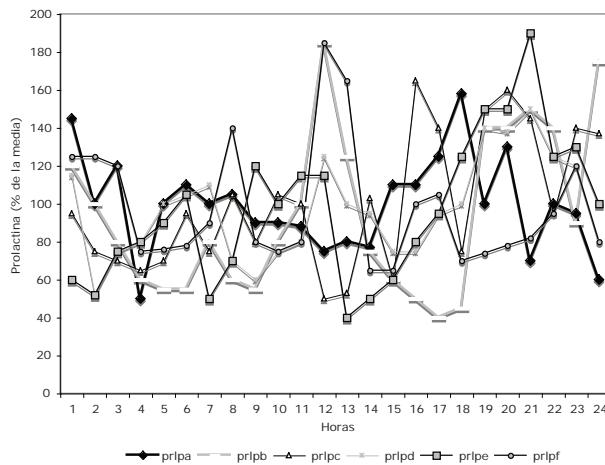
luteinizante, hormona folículo estimulante, tirotropina y hormona del crecimiento. Las mujeres sanas tuvieron incremento nocturno de prolactina (81 y 108%) por arriba de los valores de concentración media de 24 horas (figura 1). En estas mujeres se detectaron concentraciones basales <10 ng/mL en el día y <20 ng/mL en la noche. Cuando se graficaron los valores por grupo, se obtuvo una línea suavizada (porcentaje) que mostró el perfil típico de variación circadiana de prolactina. En contraste, el grupo de mujeres con galactorrea normoprolactinémica tuvo patrón heterogéneo (figura 2). Su concentración diurna de prolactina fue superior a los valores de concentración media de 24 horas. En las pacientes B y F la concentración de prolactina mostró un pico durante el día, cuya altura fue similar al incremento que ocurrió en la noche.



**Figura 1.** Concentración en suero de prolactina en mujeres sanas. Las muestras se tomaron a intervalos de una hora durante 24 horas. Los valores se expresan en porcentaje en relación con la media individual de 24 horas.

Para obtener el cociente medio diurno o nocturno de prolactina se dividió la concentración media nocturna, al tomar como punto de corte el horario de 20:00 a 8:00 horas y para la concentración media diurna se tomó el horario de 8:00 a 19:00. Este cociente fue menor en las pacientes con galactorrea normoprolactinémica ( $1.28 \pm 0.25$  vs  $1.75 \pm 0.05$ ;  $p = 0.01$ ).

El cuadro 1 muestra el análisis de regularidad de secreción de prolactina en el periodo de 24 horas. Este análisis se realizó con “escala-independiente y modelo-independiente” y su resultado demostró



**Figura 2.** Concentración en suero de prolactina en mujeres con galactorrea normoprolactinémica. Las muestras se tomaron a intervalos de una hora durante 24 horas. Los valores se expresan en porcentaje en relación con la media individual de 24 horas.

**Cuadro 1.** Valores de la entropía aparente y del cociente de la entropía aparente obtenido en muestras de sangre venosa, a intervalos de una hora durante 24 horas, en mujeres con galactorrea normoprolactinémica y en mujeres sanas

Mujeres	Entropía aparente observada (1.50%)	Cociente de entropía aparente
<b>Sanas</b>		
s1	$0.773 \pm 0.03$	$0.784 \pm 0.07$
s2	$0.558 \pm 0.03$	$0.622 \pm 0.08$
s3	$0.390 \pm 0.03$	$0.468 \pm 0.06$
s4	$0.712 \pm 0.03$	$0.771 \pm 0.08$
<i>media ± DS</i>	$0.608 \pm 0.17^a$	$0.661 \pm 0.14^b$
<b>Galactorrea normoprolactinémica</b>		
pa	$0.928 \pm 0.04$	$0.950 \pm 0.10$
pb	$0.743 \pm 0.04$	$0.737 \pm 0.08$
pc	$1.062 \pm 0.03$	$0.982 \pm 0.10$
pd	$0.938 \pm 0.06$	$0.879 \pm 0.10$
pe	$0.802 \pm 0.03$	$0.758 \pm 0.08$
pf	$0.647 \pm 0.03$	$0.733 \pm 0.08$
<i>media ± DS</i>	$0.853 \pm 0.15^a$	$0.839 \pm 0.11^b$

<sup>a</sup>  $p=0.04$ ; <sup>b</sup>  $p=0.04$ .

mayor irregularidad de secreción de prolactina en las pacientes con galactorrea normoprolactinémica. La entropía aparente fue estadísticamente significativa ( $0.853 \pm 0.158$  vs  $0.608 \pm 0.171$ ,  $p=0.04$ ) al igual que el cociente de entropía aparente ( $0.839 \pm 0.11$  vs  $0.661 \pm 0.14$ ;  $p=0.04$ ).

## DISCUSIÓN

En los casos estudiados se detectaron, en forma aislada o combinada, tres alteraciones diferentes: 1) desaparición del ritmo circadiano, 2) episodios de secreción diurna, e 3) irregularidad en la secreción de prolactina, determinada por un método cuantitativo para el análisis de secreción hormonal.

Aunque la concentración de prolactina no excedió los valores normales, hubo dos pacientes con episodios de secreción que excedieron el valor medio de la concentración de 24 horas. Estos picos no se consideraron artificiales, pues se detectaron concentraciones ascendentes y descendentes, al máximo de secreción, en las muestras obtenidas a intervalos de una hora. En las pacientes B y F estos episodios fueron de magnitud similar a la elevación nocturna fisiológica. La finalidad de graficar en porcentaje las concentraciones séricas de prolactina, tomando como base la media individual de la concentración de 24 horas, fue normalizar los valores al disminuir la variación entre pacientes.

En este estudio se controlaron de manera prospectiva las alteraciones relacionadas con la secreción fisiológica de prolactina. Las mujeres implicadas en la investigación tuvieron el mismo horario de alimentación, ingirieron la misma dieta y registraron los eventos de sueño y siesta vespertina similares al de las mujeres sanas. Por lo tanto, dado que los episodios diurnos de secreción de prolactina no coincidieron con los alimentos y no ocurrieron en el horario vespertino, es poco probable que fueran inducidos por condiciones fisiológicas (alimentación, sueño) o se debieran al incremento desmedido (fisiológico) de prolactina.<sup>13-15</sup>

Es normal que el ritmo circadiano de secreción de prolactina se mantenga en equilibrio aun cuando se tengan cambios importantes en las alteraciones fisiológicas; por lo tanto, se ha considerado que su ausencia es prueba indirecta de alteraciones hipotalámicas.<sup>16,17</sup> Con base en esto, la irregularidad en la secreción de prolactina, observada en las pacientes con galactorrea normoprolactinémica, puede originarse en el hipotálamo y no en la hipófisis como se ha señalado.<sup>1,2</sup> Se ha observado que el desarrollo del prolactinoma puede relacionarse con disminución crónica del control dopa-

minérgico, influído por el sistema tuberoinfundibular hipotalámico.<sup>18</sup>

Un aspecto importante de este estudio es saber si se descartó de manera satisfactoria la coexistencia del tumor hipofisario; sin embargo, la probabilidad de que estas mujeres tuvieran un microadenoma no detectable en la TAC fue muy baja, puesto que los estudios radiológicos resultaron negativos y la concentración de prolactina, en los episodios diurnos o nocturnos, no superó los 20 ng/mL.<sup>19</sup>

El hallazgo más consistente en las pacientes con galactorrea normoprolactinémica fue la irregularidad en la secreción de prolactina, pues la diferencia en la entropía aparente resultó estadísticamente significativa. Lo anterior indica que la masa total de prolactina, secretada durante las 24 horas del día, es mayor en las pacientes con dicha afección, lo cual explica la galactorrea y quizás la infertilidad. Se han observado cambios en el control de la secreción de hormona luteinizante en las mujeres con secreción anormal de prolactina. Estos cambios, ocasionados por dopamina y opioides, producen cuadros subclínicos, como oligo-ovulación y alteraciones en la calidad ovular o en la función del cuerpo lúteo.<sup>20-22</sup>

Con los datos demostrados se concluye que las mujeres con galactorrea normoprolactinémica tienen varias alteraciones en el control de secreción de prolactina. Éstas se manifiestan por pérdida del ritmo circadiano de secreción, episodios de secreción diurna o nocturna e irregularidad en la secreción episódica fisiológica. Dicho trastorno produce mayor cantidad de prolactina secretada al día y los hallazgos clínicos señalan que se trata de una alteración hipotalámica, cuya base debe analizarse en estudios posteriores.

## REFERENCIAS

1. Groote Veldman R, van der Berg G, Pincus SM, Frolich M, et al. Increased episodic release and disorderliness of prolactin secretion in both micro- and macroprolactinomas. *Eur J Endocrinol* 1999;140(3):192-200.
2. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Johnson ML, Lizarralde G. Twenty-four-hour rhythms in plasma concentrations of adenohypophyseal hormones are generated by distinct amplitude and/or frequency modulation of underlying pituitary secretion bursts. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(6):1616-23.
3. De Vane GW, Guzick DS. Bromocriptine therapy in normoprolactinemic women with unexplained infertility and galactorrhea. *Fertil Steril* 1986;46(6):1026-31.

4. Imai T, Yasuda K, Miura K. Study on galactorrhea-amenorrhea syndrome (GAS) with special reference to normoprolactinemic GAS. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1988;64(1):1-15.
5. McNeilly AS, Friesen HG. Presence of a nonlactogenic factor in human serum which synergistically enhances prolactin-stimulated growth of Nb<sub>2</sub> rat lymphoma cells *in vitro*. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61(3):408-11.
6. Yamaguchi M, Aono T, Koike K, Nishikawa Y, et al. Effects of nocturnal hyperprolactinemia on ovarian luteal function and galactorrhea. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;39(3):187-91.
7. Ochoa R, Mason M, Fonseca E, Moran C, Zarate A. Distribution of growth hormone isoforms in sera from women with normal ovarian function, galactorrhea and normoprolactinemia. *Fertil Steril* 1993;60(2):272-5.
8. Board JA, Storlazzi E, Schneider V. Nocturnal prolactin levels in infertility. *Fertil Steril* 1981;36(6):720-4.
9. Aisaka K, Ando S, Kokubo K, Sasaki S, et al. A study on the pathogenesis and treatment of normoprolactinemic galactorrhea syndrome. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1985;37(11):2385-92.
10. Rossmanith WG, Boscher S, Ulrich U, Benz R. Chronobiology of prolactin secretion in women: diurnal and sleep-related variations in the pituitary lactotroph sensitivity. *Neuroendocrinology* 1993;58(2):263-71.
11. Frantz G. Prolactin. *N Engl J Med* 1978;298:201-7.
12. Veldhuis JD, Johnson ML. Cluster analysis: a simple, versatile and robust algorithm for endocrine pulse detection. *Am J Physiol* 1986;250:E486-E493.
13. Ishizuka B, Quigley ME, Yen SSC. Pituitary hormone release in response to food ingestion: Evidence for neuroendocrine signals from gut to brain. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:1111-6.
14. Parker DC, Rossman LG, Vanderlaan EF. Sleep-related, nocturnal and brief episodic variation in human plasma prolactin concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;36:1119-24.
15. Sassin JF, Frantz AG, Kopen S, Weitzman ED. The nocturnal rise of human prolactin is dependent on sleep. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;37(3):436-40.
16. Desir D, Van Cauter E, L'Hermite M, Refetoff S, et al. Effects of "Jet Lag" on hormonal patterns. III. Demonstration of an intrinsic circadian rhythmicity in plasma prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:849-57.
17. Malarkey WB, Beck P. Twenty-four-hour prolactin profiles in normal and disease states: Failure of thyroxine to modify prolactin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;40:708-12.
18. Quigley ME, Judd SJ, Gilliland GB, Yen SSC. Effects of a dopamine antagonist on the release of gonadotropin and prolactin in normal women and women with hyperprolactinemic anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:718-20.
19. Rand T, Kink E, Sator M, Schneider B, et al. MRI of microadenomas in patients with hyperprolactinemia. *Neuroradiology* 1996;38:744-6.
20. Forsbach G, Soria J, Canales ES, Guzman V, et al. A gonadotropic responsiveness to clomiphene, LRH, estradiol and bromocriptine in galactorrheic women. *Obstet Gynecol* 1977;50:139-44.
21. Sauder E, Frager G, Case GD, Kelch RP, Marshall JC. Abnormal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea: Responses to bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:941-8.
22. Petraglia F, De Leo V, Nappi C, Facchinetto F, et al. A Difference in the opioid control of luteinizing hormone secretion between pathological and iatrogenic hyperprolactinemic states. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:508-12.

**Ginecología oncológica, 4<sup>a</sup> ed.**

624 pág. 21 x 27.5 cm. Tapa dura. © 2006, McGraw-Hill.  
ISBN 970-10-5742-2

**AUTOR: BEREK, Jonathan. Professor and Chairman, College of Applied Anatomy, Executive Vice Chairman, Department of Obstetrics and Gynecology, Chief Division of Gynecologic Oncology and Gynecology Service, Director UCLA Women's Reproductive Cancer Program, David Geffen School of Medicine at UCLA, UCLA Center for the Health Sciences. Los Angeles, California.**

El cáncer cervicouterino es uno de los trastornos con mayor tasa de mortalidad en nuestro país. Esto se debe, entre muchas otras cosas, a la falta de información preventiva o de recursos de difusión sobre la importancia de su detección temprana para poder llevar a cabo un tratamiento adecuado.

Esta falta de información a nivel masivo también se presenta a nivel de la clínica, ya que en muchas ocasiones los médicos practicantes desconocen o tienen un conocimiento anacrónico de algunos aspectos que se deben tomar en cuenta en el momento de la sospecha o diagnóstico de esta alteración ginecológica. Asimismo, a nivel de especialidad el área requiere estar al tanto de los últimos avances en ginecología oncológica, especialmente para los residentes de ginecología y obstetricia y oncología, en quienes la información sobre las nuevas estrategias de tratamiento forma parte esencial de su práctica clínica diaria.

Es así que el Dr. Jonathan Berek, uno de los especialistas más importantes de la UCLA, se compromete con esta edición de **Ginecología oncológica** a presentar una guía práctica para las estrategias actuales de valoración y tratamiento de pacientes con tumores malignos preinvasivos e invasivos en los órganos genitales femeninos, incorporando la información más reciente al tiempo que conserva el formato y estilo básico de las ediciones previas.

La obra se divide en cuatro secciones: principios generales, sitios de enfermedad, temas médicos y quirúrgicos, y calidad de vida, lo cual permite realizar un estudio sistemático y en orden para que el residente incorpore tales conocimientos a su práctica cotidiana, cubriendo de esta forma las necesidades de información indispensables para enfrentar este gran mal desde la importante trinchera de la clínica.