

11217  
27  
209



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios Superiores  
Hospital General 1o. de Octubre  
Hospital General de Puebla, Pue.  
I. S. S. T. E.

VOBO  
*H. Investigación  
Dr. Miguel Ángel Pineda*

*[Handwritten signature]*

## HIPERPROLACTINEMIA Y MASTOPATIA FIBROQUISTICA

ISSSTE  
DIRECCION MEDICA  
\* ABR. 15 1986 \*  
H. G. "1o. DE OCTUBRE"  
DEPTO. DE ENSEÑANZA

### TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A :

DRA. FLOR DE MARIA DOMINGUEZ CORDOVA



MEXICO, D. F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

GENERACION 83-86



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.

## I N D I C E

1.- INTRODUCCION.....	1
2.- ANTECEDENTES.....	3
a) Anatomía de la glándula mamaria.....	7
b) Fisiología de la prolactina.....	9
3.- HIPERPROLACTINEMIA.....	17
4.- MASTOPATIA FIBROQUISTICA.....	20
5.- MATERIAL Y METODOS.....	25
6.- OBJETIVOS.....	27
7.- RESULTADOS.....	28
8.- COMENTARIO.....	38
9.- CONCLUSIONES.....	41
10.- BIBLIOGRAFIA.....	44

## INTRODUCCION

Desde su aislamiento en 1971, la prolactina ha protagonizado múltiples investigaciones que han llevado a un mayor conocimiento de su fisiología. La introducción del radioinmunoanálisis ha permitido estudiar con mayor exactitud sus acciones biológicas.

Hasta 1971, se demostró en humanos que la prolactina es una hormona distinta a la del crecimiento, y así se desarrollaron estudios de radioinmunoanálisis y de radiorreceptores que permiten una determinación rápida y precisa de esta hormona en condiciones normales y patológicas. (7).

La hiperprolactinemia es un hecho frecuente en Clínica. Sus implicaciones fisiopatológicas son tan frecuentes que deben constituir un estímulo para que el investigador prosiga el estudio de los puntos no aclarados. (1,2,3).

En la Mastopatía fibroquística en donde inciden tanto procesos proliferativos como involutivos. Su presencia responde a trastornos que corresponden con la historia natural del desarrollo evolutivo y de la fisiología. Por lo que, la mastopatía fibroquística es la displasia más frecuente.

Es admitida la importancia del trastorno hormonal dentro del problema de su etiología.

Las mastopatías benignas, de las cuales la enfermedad fibroquística es la más común; son resultados de desequilibrio en las interrelaciones hormonales o de una respuesta inadecuada en la glándula blanco a los cambios propios de la estimulación hormonal. (4,5.).

De esta forma, el objetivo fundamental de este trabajo, es correlacionar una alteración hormonal: hiperprolactinemia dentro de la etiopatogenia de una alteración mamaria del tipo de la displasia como lo es la mastopatía fibroquistica.

## ANTECEDENTES HISTORICOS

### HIPERPROLACTINEMIA:

La interferencia de los estados de hiperprolactinemia en las funciones reproductivas fué sospechada desde hace muchos años, apenas hace poco pudo ser demostrada, a pesar de que sobre esta área, es en la que el aumento de prolactina manifiesta su mayor influencia, lo que ocasiona un florido cuadro clínico.

Ya Celso en tiempos pretéritos relataba la presencia de la galactorrea como un síntoma anormal y cómo alteraba la fertilidad, y hace más de 100 años Chiari informaba de un caso de amenorrea-galactorrea postparto, para que en 1882 Frommel llamará la atención sobre éste, que desde entonces se conoce como Síndrome de Chiari-Frommel, el cual fué el primero de la triada clásica de síndromes de amenorrea-galactorrea.

A partir de esta descripción pasaron años más de medio siglo, hasta inicio de los 50s, que aparecieron las publicaciones relacionadas con los dos tipos de síndromes, cuando Argons, Ahumada y Del Castillo, reportaron mujeres con amenorrea acompañada de galactorrea de inicio espontáneo sin relación a una gestación. Y en 1951 y 1954 Forbess y Albright llamaron la atención el hecho de que, muchos de estos casos presentaban alteraciones radiológicas de tumor hipofisario, y que estas neoplasias eran capaces de producir prolactina.

Para los avances logrados, actualmente, de mucha importancia fué la contribución de los estudios de farmacología y bioquímica a partir de 1928, en que Stricker hizo el descubrimiento de una sustancia lactogénica en la hipófisis de la

vaca, la cual se demostró en 1950 que tenía una actividad luteotrópica (Astwood) y cuya existencia indudable y sobretodo su papel dentro de la fisiología humana fué demostrada años más tarde por Pusteels en 1962.

Sin embargo, el verdadero logro se consiguió cuando la Tecnología médica permitió la determinación de la prolactina en el humano (Frants en 1970) y sobre todo su aislamiento en 1971 (Friesen y Hwang) y su determinación por radioinmunoanálisis en 1971. Por último, en 1972, Sherwood establece sin lugar a dudas, la existencia de la prolactina como hormona hipofisiaria en el humano, hallazgo que culmina con el descubrimiento de la fórmula de la prolactina en 1977 por Shome y Parlow, con lo que se completa la identificación de ésta.

Además de lo antes mencionado, en la actualidad, vertiginosamente se va logrando la adquisición de conocimientos en este campo y día con día se cuenta con una tecnología diagnóstica más certera y de más fácil acceso, además de disponer de una terapéutica sencilla y efectiva para estas patologías.

(3,5).

#### **MASTOPATIA FIBROQUISTICA:**

Ha recibido numerosas denominaciones: Enfermedad de Reichel, Enfermedad de Schimmelbusch, mastopatía escleroquistica, enfermedad quística de la mama; cistoadenoma de mama; mastitis quística crónica, hiperplasia epitelial descamativa quística, fibroadenomatosi, displasia mamaria ciclica, etc.,

La enfermedad fibroquistica es la lesión mamaria más común en la mujer. Se caracteriza por cambios histológicos en el tejido conectivo y epitelial de los lóbulos y conductos termi-

nales de la mama. Es una displasia ciclica en la cual los signos y síntomas varían de acuerdo con el ciclo menstrual.

El primero en describir la enfermedad fué Astley Paston Cooper en 1828; a partir de entonces muchos otros han descrito este padecimiento. En 1935 Geschickter resumió el concepto de la patología en 3 observaciones: 1) En todas las pacientes con enfermedad fibroquistica había disminución de pregnandiol urinario. 2) Los síntomas se exacerbaban durante la fase premenstrual del ciclo. 3) Los cambios que ocurrían en el parénquima mamario estaban de acuerdo con la edad de la paciente. De estas observaciones se estableció que la etiología de la enfermedad se debía a un trastorno en el balance estrógeno-progestacional (27).

En 1845 Astley escribía el libro de Anatomy and Diseases of the Breast en el que describía la benignidad de la mastopatia. En 1846 Benjamin Brodie insistía sobre la benignidad de las lesiones quísticas.

En 1884 Paul Reclus hace una amplia descripción de la enfermedad quística mamaria, refiriéndose por primera vez, a la frecuencia con que su presentación es bilateral. Mereciendo llevar su nombre.

Curt Schimmelbusch describe en 1892 como cistoadenoma de mama; insistiendo en la frecuente presencia concomitante de proliferación adenomatosa, hiperplasia epitelial y microquistes.

Köning en 1893 definió la enfermedad como mastitis quística crónica nombre muy difundido, creyéndose entonces de una etiología inflamatoria.

Ya en el siglo actual, hay que mencionar las aportaciones importantes de Bloodgood (1921), Cheatle y Cutler (1931), Geschickter (1943) hasta configurar el conocimiento actual general del cuadro que conocemos (4,6).

## ANATOMIA DE LA GLANDULA MAMARIA

Durante la vida intrauterina el desarrollo mamario se inicia a partir de la 6a. semana de embarazo con la aparición de dos engrosamientos epidérmicos o crestas mamarias situadas una a cada lado del tronco del embrión. Durante la 7a. semana, y cuando el embrión mide 26 mm, las crestas craneal y caudal se atrofian, persistiendo solo las de la región pectoral. A continuación esta porción pectoral se fragmenta en brotes primordiales de las futuras glándulas mamarias y posteriormente, la mayoría de estos brotes se atrofian quedando dos de ellos, uno a cada lado, que darán origen a las mamas definitivas. La parte que persiste se engruesa y penetra en el corio, dando lugar al Primordium mamario. A medida que el primordium crece emite por su cara profunda de 10 a 24 brotes secundarios; éstos se transforman en canales formándose los conductos galactóforos. En el 8o. o 9o. mes de embarazo, se originan nuevos brotes de los conductos galactóforos que formaran los conductos menores y los tubos glandulares. Finalmente, el pezón se forma por una proliferación epidérmica evertida en la última semana del embarazo. El desarrollo intrauterino mamario es similar en ambos sexos (2,27).

Las mamas son glándulas de secreción externa de tipo alveolo-tubular cubiertas por una envoltura celulosadiposa situadas en la cara anterior del tórax. Su forma, límites y dimensiones sufren variaciones individuales que dependen de diferentes factores como son el estado hormonal, edad y la raza.

La glándula mamaria se extiende desde la 2a. a la 6a. costilla y del esternón hasta la axila, adosada a la aponeurosis

que cubre el pectoral mayor y varias digitaciones del serrato mayor y del oblicuo mayor.

El tejido glandular de la mama está dispuesto en forma radiada en 15 a 20 lóbulos, conteniendo cada lóbulo un conducto, el cual se ramifica formando conductos de menor calibre, cuyas ramificaciones presenta alveolos secretorios, los conductos -- principales convergen hacia la areola, debajo de la cual se dilatan y forman senos lactíferos; después se estrechan, atraviesan el pezón como conductos lactíferos y se abren en su vértice como orificio de escaso calibre. Se observa una armazón de bandas fibrosas que sostienen los lobulillos, alcanzando la piel como ligamentos suspensorios de Cooper.

El riego sanguíneo está dado por ramas perforantes de la arteria mamaria interna y ramos mamaricos de la mamaria externa, con anastomosis de algunas ramas de las intercostales y de la rama pectoral de la arteria acromiotorácica. El retorno venoso está dado por sus venas correspondientes. Su inervación es a través de los filetes de las ramas supraclaviculares del plexo cervical y de los nervios intercostales.

El drenaje linfático es a través del plexo cutáneo y un sistema perilobulillar (28).

## FISIOLOGIA DE LA PROLACTINA

La prolactina es sintetizada y secretada por los lactótrofos, células específicas de la hipófisis anterior.

La prolactina es una hormona proteínica constituida por una cadena de 198 aminoácidos unidos por tres puentes disulfuros y un peso molecular de 20,000. El conocimiento de su estructura química permitió establecer en forma definitiva su diferencia con la hormona del crecimiento y el lactógeno placentario así como desarrollar anticuerpos específicos para su cuantificación en los líquidos biológicos mediante el radioanálisis.

Desde el punto de vista ontogénico la prolactina es la hormona más antigua de las secretadas por la hipófisis.

La adenohipófisis fetal es capaz de sintetizar, almacenar y secretar prolactina en etapas muy tempranas de la gestación aumentando esta secreción en forma importante hasta el final del embarazo. Algunos estudios le confieren una participación conjunta con la ACTH en el desarrollo y función de la suprarrenal fetal. Después del parto, las concentraciones de prolactina disminuyen paulatinamente durante las siguientes 6 semanas, siendo significativamente mayor en los recién nacidos femeninos.

Durante la infancia los niveles de prolactina descienden a valores muy bajos permaneciendo así hasta la pubertad, no habiendo diferencias entre niños y niñas.

Después de la pubertad las concentraciones de prolactina en sangre muestran variaciones en relación a diversos estados fisiológicos particularmente el sueño. Las concentraciones má-

ximas se alcanzan entre la 1 y las 5 de la mañana para disminuir entre las 10 y las 12 horas del día, así estímulos como el ejercicio, el coito y estados emocionales hacen que sus niveles aumenten. Durante el embarazo las concentraciones de prolactina aumentan progresivamente alcanzando su nivel máximo al aproximarse el momento del parto. (27).

El control de la secreción de prolactina está regido por complejos mecanismos neurales y humorales. Los procesos neuro-humorales que influyen en la secreción de la prolactina se inician en centros hipotalámicos y encefálicos superiores.

Al contrario de lo que ocurre en la secreción de las demás hormonas de la adenohipófisis, la prolactina está bajo la influencia inhibitoria tónica ejercida por el hipotálamo. La secreción de prolactina aumenta cuando se interrumpe el eje hipotálamo-hipófisis. Así en estudios in vitro, se ha determinado que también existen factores hipotalámicos con efectos liberadores positivos sobre la prolactina.

Diversos factores fisiológicos, farmacológicos y patológicos se interactúan con los elementos neurohormonales hipotalámicos negativos y positivos para determinar la secreción de la prolactina.

Estos factores son: factor inhibidor de la prolactina y factor liberador, que son a su vez regulados por otras hormonas péptidas y diversos estímulos entre ellos algunos metabólicos y físicos (2,3).

La importancia mayor de la fisiología de la prolactina es sin duda, para la iniciación de la lactancia en los mamíferos.

Las acciones de prolactina sobre la reproducción en la mujer son:

- Menarquia: Mamotrópica.
- Menarquia: Luteolítica.
- Embarazo: Líquido amniótico.
- Embarazo: Función osmorreguladora.
- Embarazo: Maduración pulmonar.
- Embarazo: Desarrollo de la mama para la lactancia.
- Puerperio: Iniciación de la lactancia.

A continuación revisaremos los efectos fisiológicos de la prolactina más importantes en la reproducción humana;

#### **PROLACTINA Y DESARROLLO DE LA MAMA:**

Durante los años de pubertad y en asociación con los acontecimientos inherentes a la adrenarquia y telarquia, se elevan los niveles de prolactina en el hombre y la mujer. En las mujeres son significativamente más altos que en el hombre, reflejando el incremento de la concentración de estrógenos séricos.

La prolactina es una hormona lactógena que al parecer induce también estimulación mamotrópica. Un efecto combinado de estrógenos y prolactina sobre el tejido glandular mamario explica el desarrollo de la mama conocida como telarquia.

#### **PROLACTINA Y CICLO MENSTRUAL:**

Durante la pubertad es sin duda evidente la divergencia -- los niveles de prolactina en mujeres en relación al hombre, siendo más altos en la mujer. Se explica esta diferencia por el incremento relativo de los estrógenos circulantes en la mujer.

Las concentraciones séricas de prolactina durante el ciclo menstrual son más altas en la fase luteínica en comparación con la fase preovulatoria del ciclo.

El papel de la prolactina en la función ovárica no es muy clara por el momento. Durante la fase preovulatoria del ciclo, los niveles de prolactina no afectan al parecer el desarrollo folicular, la ovulación o ambas. En mujeres amenorreicas con elevaciones de prolactina que han recibido gonadotrofinas menopáusicas exógenas se ha comprobado crecimiento folicular normal y ovulación. También en mujeres normales con hiperprolactinemia inducida farmacológicamente muestran una respuesta normal de estrógenos a las gonadotrofinas exógenas.

Se ha sugerido un papel potencial de prolactina en la función luteínica. Las mujeres con hiperprolactinemia tratadas con gonadotrofinas menopáusicas y gonadotrofinas coriónicas H. para inducir ovulación, cabe deducir que, la función del cuerpo lúteo parece ser normal sin sostén endocrino adicional y ha sido asociado con embarazos. Algunos estudios in vitro permiten postular que la prolactina puede tener relación recíproca con la biosíntesis y secreción normal de progesterona.

La demostración de que la prolactina es un producto de la decidualización, pueden llevarse por métodos de monitorización de la actividad metabólica de la célula decidual. Si la progesterona y los receptores de progesterona son necesarios para la diferenciación de la célula estromal a célula decidual, monitorizando la habilidad de la célula decidualizada para producir prolactina, permitiendo la observación de los efectos biológicos de la progesterona en el estroma. Así pues, se ha visto en varios estudios, donde se cursa con defectos de la fase lútea niveles menores de prolactina, igualmente valores bajos de progesterona. (29,30).

Hallazgos in vitro en folículos de De Graff humanos sugieren que cuando aumentan los niveles de prolactina aumentan los de progesterona. Algunos autores informan que después de la administración de bromocriptina intermitente durante 2 o 3 semanas a mujeres con hiperprolactinemia, la función luteínica se normaliza y hay embarazo, ya suprimida la bromocriptina. Estos datos indican que la prolactina no ejerce efectos nocivos sobre la función luteínica normal. Sin embargo, se ha informado de insuficiencia de la fase lútea por biopsia endometrial y de los niveles de progesterona en el ciclo inmediatamente después de suprimir la bromocriptina en mujeres con hiperprolactinemia. Ante tal resultado se ha formulado la deducción de que esta insuficiencia lútea está relacionada con el nivel de prolactina, aunque es justo reconocer que también puede reflejar alteraciones en los valores de LH y FSH con anovulación consecutiva. (22,26,31).

#### PROLACTINA Y EMBARAZO:

Durante la gestación los niveles periféricos de prolactina se elevan en forma progresiva en relación con la duración del embarazo. Los cambios de la prolactina durante el embarazo pueden guardar relación directa con los niveles de estrógenos. Los estrógenos ejercen dos efectos sobre la hipófisis que resultan del incremento en los niveles de prolactina sérica: 1) aumento en la liberación de prolactina hipofisaria, principalmente por incremento del número de receptores de membrana, aunque no puede descartarse un efecto directo sobre la biosíntesis de esta hormona. 2) Una hiperplasia fisiológica de los lactótrofos hipofisarios que culminan en un incremento numérico de estas células.

La principal función de la prolactina quizá sea el desarrollo de la diferenciación lobulillar-alveolar de la mama. Los estrógenos promueven la proliferación ductal y, sinérgicamente con la progesterona, inducen el desarrollo de los lobulillos de los alvéolos, que son las estructuras secretorias primarias de la mama. Al parecer, es necesaria alguna acción de la prolactina para este desarrollo alveolar. Durante el embarazo existe na creción mamaria (calostro) pero el incremento de los niveles de estrógenos y progesterona actúan para inhibir la lactancia verdadera (18).

Se ha investigado un posible papel de la prolactina como hormona osmorreguladora durante el embarazo. Los informes han sugerido también un papel en la preclampsia. Sin embargo, no han sido observados cambios consistentes en los niveles de prolactina en número suficiente de pacientes para formular una con clusión positiva respecto a la prolactina y la preclampsia (19).

#### PROLACTINA Y LIQUIDO AMNIOTICO:

El líquido amniótico contiene grandes cantidades de prolactina y su concentración aumenta con la progresión del embarazo, se desconoce su efecto fisiológico en el líquido amniótico. Sin embargo, la observación experimental indica que puede estar implicada en la transferencia de agua y electrólitos a través de las membranas amnióticas. Se investiga la fuente de este aumento en la cantidad de prolactina en el líquido amniótico, en varios estudios han revelado que son secretadas grandes cantidades de prolactina por el tejido decidual (29,30).

El amnios, corion y placenta no secretan prolactina. El am nios es al parecer un órgano blanco para la prolactina, lo cual



El principal papel fisiológico de la prolactina es la iniciación y mantenimiento de la lactancia, y este efecto es el único plenamente confirmado de la prolactina en la especie humana. La prolactina se puede inhibir en el puerperio mediante la bromocriptina.

En la lactancia además intervienen otras hormonas como la insulina, la hidrocortisona, somatotropina, etc.,

#### MÉTODOS DE DETERMINACIÓN DE PROLACTINA:

- a) Bicensayo: poco usado por la imprecisión de los resultados.
- b) Radioinmunología: es un método muy sensible. Puede ser homólogo o heterólogo, según que la hormona utilizada sea humana o animal.
- c) Radioreceptor: Método excelente, basado en la unión de la hormona con el receptor. En experimentación.

Para determinar la prolactina no es necesario que la paciente esté en ayunas. Las extracciones deben efectuarse en el período en que los niveles de prolactina sean mínimos: a las 10 y 12 del día. Para la determinación con 2 o 3 ml. de suero son suficientes. Las muestras pueden conservarse durante una semana a 4° C o durante largo tiempo en ultracongelación.

Los valores de prolactina se dan en ng/ml. o mUI/ml. (1 ng es igual a 28 mUI). No existe un standard internacional por lo que cada laboratorio da sus cifras normales.

Valores normales: en la mujer: 3-25 ng/ml.

Fase folicular: 9.5 - 17.5 ng/ml.

Fase lútea: 11.5 - 20 ng/ml.

(2,3,5,8).

## HIPERPROLACTINEMIA

En la actualidad, gracias a los conocimientos adquiridos acerca de la prolactina, se sabe que la hiperprolactinemia es un trastorno frecuente en la clínica endocrinológica, que tendrá repercusiones fisiopatológicas a nivel de distintos puntos del organismo.

Se habla de hiperprolactinemia cuando hay un aumento en la sensibilidad de los órganos blanco a la prolactina, sin que se encuentren valores séricos excesivos, como ocurre en algunas galactorreas aisladas (2,3,5,8).

Las causas más frecuentes de hiperprolactinemia son las siguientes:(9).

- a) Estímulo directo sobre las células lactótrovas o proliferación de las mismas.
- b) Desconexión hipotalámico-hipofisaria, cesando el control inhibitorio.

### ETIOLOGIA:

#### I. Origen hipotalámico; Sección del tallo hipofisario.

Sarcoidosis.

Síndrome de Argon-Del Castillo.

Síndrome de Chiari-Frommel (25).

Meningoencefalitis.

#### II. Origen hipofisario; Síndrome de Forbes-Albrigh.

Enfermedad de Cushing.

Síndrome de Nelson.

Acromegalia.

#### III. Otras endocrinopatías:

Hipotiroidismo.

Hipertiroidismo.

**IV. Secreción ectópica: Hipernefrons.**

**Carcinoma bronquial.**

**V. Yatrógenas: Fármacos: a) Neurolépticos: sulpiride.**

**Fenotiacinas.**

**Butirofenonas.**

**Tioxantenos.**

**b) Antidepresivos: Imipramina.**

**Benzodiazepinas.**

**c) Antihipertensivos: metildopa.**

**reserpina.**

**d) Antieméticos: metoclopramida.**

**e) Antisecretores: cimetidina.**

**f) Hormonas: TRH.**

**Estrógenos.**

**Acetato de ciproterona.**

**g) Opiáceos: Morfina.**

**Metencefalina.**

**(2,5).**

**VI. Posttraumatismo torácico.**

**VII. Insuficiencia renal crónica.**

**VIII. Condiciones fisiológicas que causan hiperprolactinemia:**

**a) embarazo.**

**b) puerperio.**

**c) stress.**

**d) ritmo circadiano.**

**e) ovulación y fase látea.**

**f) recién nacido y feto.**

**g) ejercicio.**

**h) estimulación del pezón.**

**i) coito.**

Situaciones que precisan determinación de prolactina:

- a) Galactorrea.
- b) amenorrea primaria o secundaria.
- c) trastornos del ciclo menstrual.
- d) esterilidad.
- e) hirsutismo.
- f) sospecha de lesión del eje hipotálamo-hipofisario.
- g) Displasias mamarias.

(5,20,21,22,24).

### MASTOPATIA FIBROQUISTICA

Se caracteriza por la presencia de uno o varios macroquistes en una mama con estroma fibrosado, en la que se observan - lebulillos glandulares normales o con un grado variable de hiperplasia epitelial adenósicos.

Es la afección más frecuente de la glándula mamaria, la - mayor incidencia es en mujeres entre los 30 y 50 años, siendo excepcional después de los 55 años.

El síntoma más típico es el dolor premenstrual o menstrual. Clínicamente los quistes aparecen produciendo dolor tipo pulsá - til. Están localizados donde predomina más tejido glandular, - esto es en los cuadrantes superoexternos aunque se observan en los cuadrantes internos en un 10%. El quiste está tenso por su contenido, es redondo, bien delimitado, móvil y desplazable.

La exploración clínica varía según el cuadro histológico. El proceso es casi siempre bilateral, aunque puede predominar en una mama. Se aprecia dureza de la misma e irregularidades. A veces toda la glándula se encuentra ocupada por nódulos.

Hay casos en los que sólo se aprecia, tras cuidadosa ex - ploración un quiste único, pero existen pacientes con quistes múltiples (30%), bilaterales (10%). A veces los quistes volumi - nosos son el resultado de la coalescencia de varios pequeños.

El aspecto del material que contienen los quistes es di - verso, en general, se encuentra un líquido claro acuoso o lige - ramente pegajoso debido a su riqueza protéica. También puede -- existir un líquido lactescente que semeja leche aguada o bien - substancias pastosas. Si se han producido hemorragias, el aspec - to del contenido varía según la cuantía y la antigüedad de la

de la hemorragia, si es reciente será con sangre rutilante, si es antigua el líquido será ambarino, en el que flotan masas fibrinoemáticas o bien una masa achocolatada densa si es más antigua. Y cuando estos quistes se encuentran complicados por procesos inflamatorios infecciosos se encuentran secreción seropurulenta. Cuando existe una metaplasia escamosa en el epitelio de revestimiento se halla sebo en el interior del quiste (4,10).

Además de los quistes hay una serie de fenómenos histológicos como hiperplasia lobulillar, adenosis esclerosante, epiteliosis, metaplasia fibroadenoide.

Desde el punto de vista clínico las lesiones de la enfermedad fibroquistica son habitualmente múltiples y bilaterales. Es tán caracterizadas por dolor e hipersensibilidad mamarias, así como sensación de pesantes de las mamas. Estos síntomas se acentúan en el periodo premenstrual. La enfermedad se presenta antes de la menopausia con desaparición de los síntomas uno o dos años después de ésta, salvo que la paciente esté ingiriendo estrógenos. Durante su curso, la enfermedad tiene 3 estadios clínicos:

#### MAZOPLASIA:

Es el primer estadio de la enfermedad fibroquistica. Se cacteriza por proliferación del estroma y de un pequeño número de lóbulos y acinis. Este estadio es muy doloroso: hay hipersensibilidad y aumento de volumen predominantemente en el cuadrante superoexterno de la mama, síntomas que disminuyen después de la menstruación. Este estadio puede desaparecer espontáneamente, con el embarazo o con tratamiento médico o evolucionar a la segunda etapa que es la adenosis.

#### ADENOSIS:

Llamado también hiperplástico o proliferativo se caracteriza por hiperplasia del componente epitelial de los conductos. - El dolor es premenstrual pero menos severo. Hay aumento en la consistencia e irregularidad del parénquima mamario debido a la presencia de múltiples nódulos, de tamaño variable desde unos cuantos milímetros hasta un centímetro. En este estadio las pacientes descubren a veces secreción por el pezón, la cuál puede ser serosa, serosanguinolenta o sanguínea. Esta secreción se debe a la descamación de las células de los conductos con hiperplasia epitelial intensa.

#### ENFERMEDAD QUISTICA:

Este estadio se caracteriza por involución de los lóbulos con hiperplasia del estroma circundante que lleva a formación de quistes, que pueden ser únicos o múltiples. Cuando son únicos pueden alcanzar un tamaño de 2-5 cm., cuyo tamaño puede disminuir durante la fase postmenstrual. Los múltiples son microcísticos y únicamente dan ligero dolor.

Los macroquistes son bien delimitados y ligeramente móviles, teniendo una consistencia variable dependiendo de su contenido. El dolor no es importante al menos que el quiste siga creciendo, entonces habrá mastalgia severa. (27).

Dentro de la patogénesis de la mastopatía fibroquística se ha atribuido a un desbalance entre estrógenos y progesterona en favor de los estrógenos. Esta enfermedad se caracteriza histológicamente por proliferación e hiperplasia del epitelio alveolar, actividad secretoria, conductos galactéforos y fibrosis periductal.

En estudios experimentales tempranos en la patogénesis en fatizan sobre el efecto de los estrógenos en el desarrollo de fibrosis y formaciones quísticas. En estos estudios la prolactina se encuentra elevada, así pues, la actividad secretoria - del epitelio alveolar es un fenómeno prolactino-dependiente. - La especificidad del efecto de la prolactina es apoyada por la presencia de lactosa en el líquido aspirado. La evidencia del efecto de la prolactina es sugerida por la supresión de la lactancia normal y en estados patológicos por la administración - de bromocriptina.

De acuerdo a varios estudios, la mastopatía fibroquística está asociada con niveles elevados de prolactina, sin embargo, en ninguna paciente tuvieron niveles suficientemente elevados para causar trastornos menstruales. En el Síndrome de hiperprolactinemia con ciclos anovulatorios, la producción de estrógenos están bajos, y en éstas pacientes la mastopatía no es común (31).

Métodos diagnósticos de la mastopatía fibroquística:

- a) Exploración física.
- b) Estudio citológico de los quistes mamarios.
- c) estudio anatomopatológico.
- d) Diagnóstico radiológico: mamografía.
- e) Diagnóstico ecográfico. (6,11).
- f) Diagnóstico por termografía:
  1. predominio de los patrones vasculares.
  2. zonas hipertérmicas.
  3. hipertermia global.

La aparición del cáncer mamario no es un hecho aleatorio que se observa en toda la población, y se sabe que algunos factores agravan el riesgo de su presentación: antecedentes familiares, origen racial, nuliparidad, obesidad, dietas ricas en grasas y carbohidratos, tensiones psíquicas crónicas y enfermedad fibroquística (4,6,12,13).

Warren afirmó que la cifra de cáncer mamario era 4.5 veces mayor en mujeres que habían sido sometidas a biopsia por enfermedad fibroquística que en la población femenina normal. Otros autores como Cole y cols., encontraron que la presencia de enfermedad fibroquística agravaba 2.65 veces el riesgo de cáncer mamario. (11,14,16).

**Diagnóstico e identificación:**

- a) Exploración manual minuciosa de los senos.
- b) Aspiración y estudio de los quistes en busca de atipias.
- c) Termografía.
- d) Mamografía.
- e) Biopsia. (11,14).

Quando se establece el diagnóstico de mastopatía fibroquística por datos clínicos y por biopsia. Se inicia tratamiento, anteriormente era hormonal y antiinflamatorio; del androgénico se cambie al progestacional por autores franceses, hasta llegar a los más recientes con antiestrógenos y antiprolactínicos. el más usual actualmente como la Bromocriptina en el comercio como Parlodel a dosis diaria de 7.5 mgr. por vía oral durante 4 meses consecutivos, tratamiento que en la actualidad — tiene muy buenos resultados. (23).

## MATERIAL Y METODOS

Este estudio fué realizado en el Servicio de la consulta externa de Ginecología, de la Clínica-Hospital de la ciudad de Puebla, Pue., del I.S.S.S.T.E. en un período comprendido de dos meses y medio, de octubre a diciembre de 1985. Siendo un estudio prospectivo.

El criterio para seleccionar a las pacientes para este estudio, fue de que presentaran sintomatología compatible con mastopatía fibroquística.

El estudio comprendió a 23 pacientes, excluyéndose aquellas pacientes en quienes no se corroboró el diagnóstico de enfermedad fibroquística mediante estudio histopatológico.

Se condensaron todos los datos de los expedientes clínicos, en donde se registraron como parámetros datos de su historia clínica; tales como: la edad, causa o diagnóstico del motivo de la consulta, antecedentes heredofamiliares de importancia, antecedente del uso de anticonceptivos; el tipo, tiempo de empleo; así como antecedente de lactancia, tiempo de duración, gestaciones, presencia de trastornos menstruales, realización de estudio ultrasonográfico, determinación de niveles plasmáticos de prolactina, estudio anatomopatológico; antecedentes de ingestión de medicamentos; y sobre todo la presencia de datos clínicos de enfermedad fibroquística mamaria: como dolor o hipersensibilidad premenstrual y/o menstrual, aumento de consistencia en las glándulas mamarias o bien lesiones delimitadas, como quistes, etc.,

Para llevarse a cabo, el estudio de éstos parámetros se recurrió a los servicios de Ultrasonografía en todas las pacientes, de Anatomía patológica, laboratorios de pruebas especiales.

El diagnóstico se estableció en base a:

- a) Historia clínica -exploración física-.
- b) Estudio ultrasonográfico.
- c) Estudio anatomopatológico.
- d) Titulación de prolactina plasmática.

Las edades de las pacientes estudiadas fueron entre los 20 y 44 años de edad, siendo el promedio de 32 años.

La determinación de los niveles de prolactina sérica, fue hecha en una sola ocasión, y fué tomada al azar, no tomando en cuenta la fecha del ciclo menstrual, posteriormente al estudio ultrasonográfico.

Ninguna de las pacientes del estudio, tenía el antecedente de ingestión de algún medicamento que favoreciera el incremento de secreción de prolactina.

De las pacientes incluidas en el universo de trabajo, ninguna presentaba alteraciones en los ciclos menstruales, ni las de edad avanzada.

De estas pacientes revisadas, tenían antecedentes del uso de anticonceptivos, además de lactancia positiva.

**OBJETIVOS:**

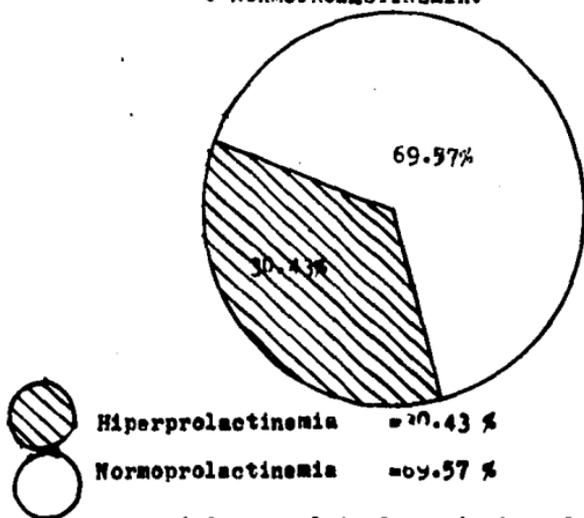
Los objetivos formulados en este estudio son los siguientes:

- 1.- Evaluar estadísticamente la relación que existe entre la hiperprolactinemia y la enfermedad fibroquística de la mama.
- 2.- Analizar el antecedente de lactancia y el uso de anticonceptivos, con la hiperprolactinemia, y por consiguiente con la mastopatía fibroquística.
- 3.- Realizar conclusiones de este estudio comparando los resultados que se obtengan con los referidos en la literatura mundial.

### RESULTADOS

En el presente estudio se encontró en el período comprendido de octubre a diciembre: dos meses y medio, teniendo como muestra para el universo de trabajo a 23 pacientes, quienes reúnen los requisitos previstos y el diagnóstico de mastopatía fibroquistica; de ellas, 7 pacientes presentaron niveles séricos elevados de prolactina, lo cual representa un 30.43% Fig. 1.

PORCENTAJE DE HIPERPROLACTINEMIA Y NORMOPROLACTINEMIA.



Se encontró de este lote de pacientes, las 7 que presentaron hiperprolactinemia, comprendiendo el porcentaje mayor - al grupo de edad de <math>\geq 0-25</math> años. Como se ve en el cuadro No.1.

DISTRIBUCION POR GRUPO DE EDAD DEL PORCENTAJE  
DE HIPERPROLACTINEMIA.

CUADRO I.

EDAD	CASOS	PORCENTAJES.
20 - 28 años	5	21.73
29 - 36 años	1	4.35
37 - 44 años	1	4.35
TOTAL	7	30.43%

A continuación se enlistan las cifras obtenidas en las --  
7 pacientes que presentaron titulaciones séricas elevadas de  
prolactina.

- 1.- 80 ng/ml.
- 2.- 37 ng/ml.
- 3.- 60 ng/ml.
- 4.- 40 ng/ml.
- 5.- 42.5ng/ml
- 6.- 78 ng/ml.
- 7.- 90 ng/ml.

Dentro del cuadro clínico que refirieron las pacientes  
con hiperprolactinemia y mastopatía fibroquistica, el dato --  
más frecuente, fue de dolor premenstrual, encontrándose en 5  
pacientes de las 7, y correspondiendo al 71.42%. Dicho dolor  
fue catalogado como leve, y pulsátil. Como se demuestra en -

el cuadro No. II.

PORCENTAJE DEL DOLOR EN LA HIPERPROLACTINEMIA Y MASTOPATIA FIBROQUISTICA.

MASTALGIA	CASOS	PORCENTAJE
Présente	5	71.42
Ausente	2	28.58

Comparando el síntoma dolor en relación a las pacientes con normoprolactinemia, obsérvese en el cuadro III.

RELACION DEL DOLOR EN PAC. CON NORMOPROLACTINEMIA.

CUADRO III.

MASTALGIA	CASOS	PORCENTAJE
Presente	12	75
Ausente	4	25
TOTAL	16	100 %

De las restantes pacientes que presentaron niveles séricos dentro de la normalidad, fueron 16, correspondiente al -- 69.57%, siendo el valor promedio de prolactina plasmática de 20.6 ng/ml. El cual se representa en la figura 1.

DATOS GENERALES DE LAS 23 PACIENTES:

No.	EDAD	PRL ng/ml.	ANTICONGESTIVOS	LACTANCIA
1	29	8.6	si	no
2	32	80.0	si	si
3	25	3.8	si	no
4	35	13.5	no	no
5	35	9.3	si	si
6	29	8.0	no	si
7	29	9.0	si	si
8	37	2.5	si	no
9	42	14.0	si	no
10	27	37.0	si	si
11	35	6.2	no	no
12	27	60.0	si	si
13	44	40.00	si	si
14	29	3.9	no	no
15	20	42.5	si	si
16	25	78.0	si	si
17	25	18.0	si	si
18	31	6.21	no	si
19	33	19.0	si	no
20	25	14.1	si	no
21	23	18.0	si	si
22	42	90.0	si	si
23	20	8.0	si	no

CUADRO IV

RELACION ENTRE HIPERPROLACTINEMIA, MASTOPATIA FIBROQUISTICA Y PROLACTINA RESPECTO A LA EDAD.

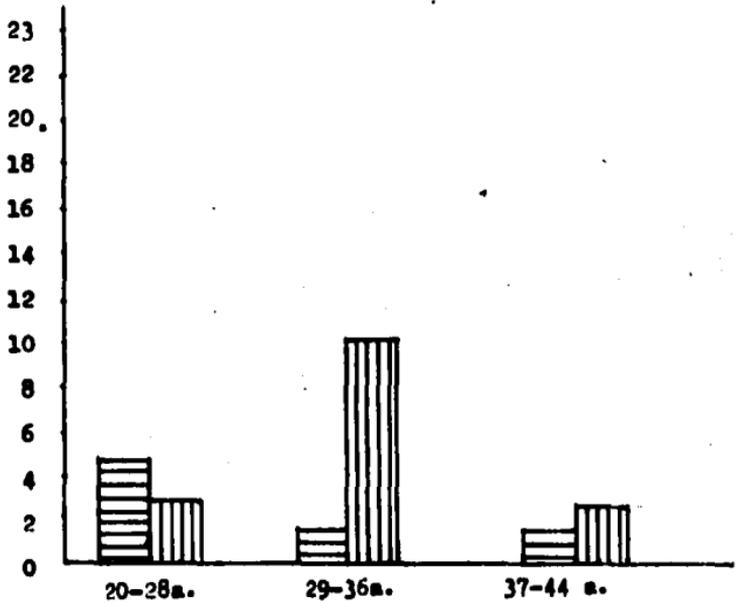


Fig. 2



Prolactina alta.



Prolactina normal.

De acuerdo al grupo de edad, el mayor porcentaje se observó en el de 29-36 años, en relación a las pacientes que presentaron normoprolactinemia. Como se ve en el cuadro V.

NORMOPROLACTINEMIA POR GRUPO DE EDAD

CUADRO V

EDAD	CASOS	PORCENTAJES
20 - 28 años	3	13.05
29 - 36 años	10	43.47
37 - 44 años	3	13.05
TOTAL	16	69.57%

Se encontró de las 23 pacientes estudiadas, las 7 pacientes que presentaron hiperprolactinemia, todas tenían el antecedente de haber tomado o estar tomando anticonceptivos, con duración promedio de 2 años y medio, por supuesto, comprendió al grupo de edad de 20-28 años, como se observa en la Fig. 2.

Así se tiene que del lote estudiado, 18 pacientes, correspondiendo al 78.26%, tenían el antecedente del uso de anticonceptivos, y que por grupo de edad se halló en mayor porcentaje en el de 20-28 años, demostrándose en el cuadro VI.

ANTECEDENTES DE USO DE ANTICONCEPTIVOS Y LACTANCIA EN RELACION A LA EDAD.

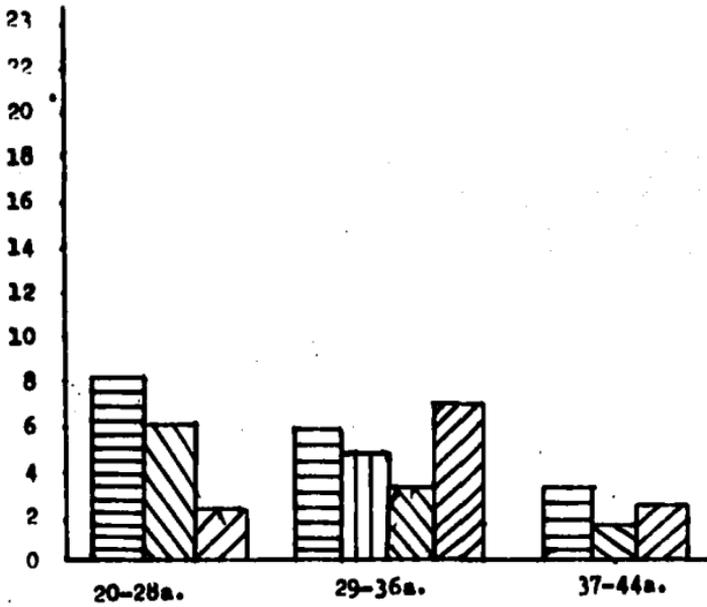


Fig. 3



ANTICONCEPTIVOS.



NO ANTICONCEPTIVOS.



LACTANCIA



NO LACTANCIA.

RELACION DE ANTICONCEPTIVOS POR EDADES.

CUADRO VI.

EDAD	CASOS	PORCENTAJES
20 - 28 años	8	34.78
29 - 36 años	6	26.09
37 - 44 años	4	17.39
<b>TOTAL</b>	<b>18</b>	<b>78.25%</b>

El resto: 5 pacientes que fue el 21.74%, estas pacientes no hicieron uso de anticonceptivos, como se ve en el cuadro siguiente, relacionados con grupos de edades.

PACIENTES QUE NO USARON ANTICONCEPTIVOS

CUADRO VII.

EDAD	CASOS	PORCENTAJES
20 - 28 años	0	0
29 - 36 años	5	21.75
37 - 44 años	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>5</b>	<b>21.75%</b>

En cuanto a la lactancia como antecedente importante, y buscando su relación con la hiperprolactinemia y la mastopatía fibroquistica, se encontró un total de 11 pacientes correspondiendo al 47.82%, siendo la duración de la lactancia de 4 meses a 18 meses, teniendo un promedio de 11 meses, también coincidió en todas las pacientes, en quienes presentaron elevacio-

nes plasmáticas de prolactina, observándose igualmente un porcentaje mayor en el grupo de edad de 20-28 años, siendo el grupo de mayor actividad hormonal y fertilidad. Representándolo - en el cuadro VIII y Fig. 3.

DISTRIBUCION POR EDADES: LACTANCIA.

CUADRO VIII.

EDAD	CASOS	PORCENTAJES
20 - 28 años	6	26.08
29 - 36 años	4	17.39
37 - 44 años	1	4.35
TOTAL	11	47.82 %

Respecto a las pacientes que no tenían antecedente de haber lactado, se halló un 52.18%, siendo 12 pacientes, como se ve en el cuadro IX, y por grupo de edades.

DISTRIBUCION POR EDADES EL PORCENTAJE DE LACTANCIA NEGATIVA.

CUADRO IX.

EDAD	CASOS	PROCENTAJES
20 - 28 años	2	8.70
29 - 36 años	7	30.43
37 - 44 años	3	13.05
TOTAL	12	52.18 %

Las características clínicas a la exploración física de las lesiones mamarias fueron en 10 pacientes presentaban nódulos con dimensiones que oscilaban entre 1 a 3 cm, y de predominio en el cuadrante superoexterno, 5 de las pacientes que presentaron hiperprolactinemia, las dos restantes únicamente presentaron aumento de la consistencia del tejido glandular.

COMENTARIO

RELACION ENTRE HIPERPROLACTINEMIA Y MASTOPATIA FIBROQUÍSTICA.

Se acepta que las modificaciones estructurales displásicas dependen de trastornos en los mecanismos neurohormonales que regulan los procesos de crecimiento, involución, diferenciación, y organización propios de las células parenquimatosas y estrómic<sup>as</sup> mamarias durante el ciclo menstrual o en el curso de la gestación y lactancia.

La mama es una receptora de los estímulos hormonales sexuales, y aunque no se conocen perfectamente los receptores de esta glándula, sí se puede afirmar que la relación entre displasias y equilibrio hormonal existe. (31).

La mastopatía fibroquística no se observa antes de la pubertad y desaparece con la menopausia, en tanto que, en las mujeres en plenitud sexual son más frecuentes, como en las nuligestas o en las que tienen pocos hijos o tienen trastornos menstruales, a menudo con endometrios nos secretorios o secreción insuficiente. (29). Evidentemente, la irregular presentación de displasias en mujeres, en éstas circunstancias, la relación estará en los caracteres histicos de las mamas, y muy concretamente en sus receptores hormonales (6).

Relación entre hiperprolactinemia y mastopatía fibroquística:

- a) El crecimiento del sistema ductal depende de la presencia de estrógenos, hormona del crecimiento, corticoides, y prolactina. El desarrollo del sistema lóbulocalveolar requiere de estrógenos, progesterona y prolactina. Es-

ta función de la prolactina debe ser **ESTRÉS** **NO DEBE**  
en situaciones patológicas como mastopatía fibroquisti-  
ca, mastodinia, carcinoma mamario (2).

- b) Los datos obtenidos en experimentación han apostado algu-  
nos datos en cuanto al origen de la enfermedad fibroquisti-  
tica, se han acumulado innumerables pruebas de que la -  
prolactina es importante en la proliferación tumoral en  
algunas especies de ratas.
- c) El líquido aspirado de los quistes también contienen ni-  
veles mayores de estradiol, prolactina y gonadotropina  
coriónica humana en comparación con los presentes en el  
plasma. (4,12).
- d) En mujeres con tensión premenstrual y/o displasia mama-  
ria se han observado niveles de prolactina significati-  
vamente más altos que los controles. (5).
- e) También entra en consideración, la prolactina como fac-  
tor desencadenante de displasias y nódulos mamaricos, al-  
gunos autores reportan la relación entre la presenta-  
ción de ésta patología e hiperprolactinemia, otros lo -  
niegan (Yandi, 1970). Sin embargo, se constan efectos -  
favorables sobre la mastodinia premenstrual y sobre el  
crecimiento de nódulos mamaricos y tumores en ratonas -  
(Welsch; 1969) con la bromocriptina.
- f) En el Centro para el estudio de la fertilidad de Ruiz-  
Velasco se estudiaron 4 casos de mastopatía fibroquisti-  
ca encontrando en 2 casos prolactina elevada. (3).
- g) Para Blichert-Toft y cols., los valores de prolactina

son normales en pacientes con mastopatía fibroquística. Por el contrario, Sitruk-Wade y cols., comprobaron pacientes con insuficiencia lútea y valores elevados de prolactina. (15,31).

La mastalgia que presentan estas pacientes se explica por acción mamotrófica de la hormona. En los tumores mamarios empieza a admitirse que la prolactina puede tener una intervención en la génesis de los mismos. En las ratas con carcinoma inducido, se han comprobado receptores prolactínicos (16). En la mujer el papel de la prolactina no es tan claro. Sin embargo, se ha demostrado valores altos en familias con alta incidencia de carcinoma mamario (Hobbs y cols.). (17).

En resumen, lo que parece ser válido para explicar la displasia mamaria más frecuente como lo es la mastopatía fibroquística; es su relación con desequilibrio hormonal: estrógenos, progesterona, y quizá la hiperprolactinemia.

## CONCLUSIONES

En la realización de este estudio se llegaron a las siguientes conclusiones, sin embargo, fué un número reducido de pacientes en un intervalo corto de tiempo, y únicamente fué encaminado a la búsqueda de la relación que pueda existir entre la hiperprolactinemia y la mastopatía fibroquistica; no tomándose en cuenta fielmente antecedentes familiares de patología mamaria: mastopatía fibroquistica, o carcinoma mamario, características del estudio de ultrasonido de dichas lesiones mamarias, no se realizaron controles de otras hormonas como progesterona o estrógenos, etc.,

Así pues, se tienen los siguientes puntos:

- 1.- Se observó en el lote de pacientes estudiadas un porcentaje importante en la elevación de la prolactina sérica de un 30.4%; 7 pacientes del total de 23.
- 2.- La mayor incidencia en la elevación de la prolactina sérica se encontró igualmente en el grupo de edad de 20-28 años, edad de mayor actividad hormonal, y de más plenitud sexual y/o fertilidad.
- 3.- Las mayores titulaciones séricas de la prolactina se halló en este grupo de edad.
- 4.- El incremento en los niveles plasmáticos de prolactina en estas pacientes no fueron de una cuantía importante: siendo en promedio de 62 ng/ml.
- 5.- En ninguna de las pacientes estudiadas tenían antecedentes de trastornos menstruales, apoyado en lo que se reporta en la bibliografía actual, de que cuando

los niveles séricos de prolactina están elevados en forma importante, se presentan estas alteraciones.

- 6.- Igualmente, en ninguna de estas pacientes se presentó galactorrea, que también habla en favor de que en los problemas (como el Síndrome de amenorrea-galactorrea) hipofisarios, cursan con incremento en los niveles plasmáticos de prolactina mayor de 100 ng/ml., los cuales se encuentran asociados en un porcentaje de consideración con tumor hipofisario.
- 7.- Es de mencionar que, en las pacientes con hiperprolactinemia, todas tenían el antecedente de lactancia, lo cual, nos confirma una respuesta positiva de la mama como órgano blanco al estímulo hormonal en estas pacientes.
- 8.- Se encontró que en estas pacientes portadoras de hiperprolactinemia, en todas existió el antecedente -- del uso de anticonceptivos, lo cual coincide con lo reportado en la literatura mundial; la relación entre el uso de éstos y la hiperprolactinemia.
- 9.- Asimismo, se observó la relación entre la hiperprolactinemia y los antecedentes de lactancia positiva, y del uso de anticonceptivos, con un porcentaje mayor en el grupo de edad de 20-28 años, etapa de mayor estimulación hormonal, gestación, lactancia e -- anticoncepción.
- 10.- Dentro del cuadro clínico el dolor fue el dato que -- más frecuentemente se encontró, y en un porcentaje -- más significativo dentro de las pacientes con nive-

los altos de prolactina sérica.

Por lo tanto, en toda paciente portadora de displasia mamaria del tipo de la mastopatía fibroquística, debe ser recomendable la realización de titulaciones de prolactina sérica, así como de otras hormonas como estrogénos y progesterona, ya que hay una alteración en el equilibrio en éstas; en relación a la prolactina, como se ha observado, a pesar de encontrar niveles dentro de la normalidad, y asociarse a patología mamaria, quizá se debe, a que halla, una mayor susceptibilidad a la prolactina, como lo han mencionado algunos autores. Así -- pues, cuando se encuentre hiperprolactinemia y mastopatía fibroquística es necesario, iniciar tratamiento médico a base de bromoergocriptina, con la cual, se han obtenido excelentes resultados, con normalización de la hiperprolactinemia, y por consiguiente, limitación de las lesiones mamarias.

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

- 1.- Prolactina: Sandoz de México. 1980.
- 2.- Pérez Peña, B.: Infertilidad, Esterilidad y Endocrinología de la reproducción. Un enfoque integral. Ed. Salvat. México. 223-224, 246-252. 1981.
- 3.- Ruiz Velasco, V.: Primer Simposio Internacional sobre hiperprolactinemia y reproducción. Publicado por Sandoz de México. 1972.
- 4.- Ballenteros, L; Usandisaga, M.: Patología mamaria. Ed. Salvat. México., 344-358. 1964.
- 5.- Hammond, B.: Prolactina y tumores hipofisarios: Prolactinomas. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Vol.2, 312-361. 1980.
- 6.- Fernández-Cid, A.: Patología mamaria. Ed. Salvat. México. 1982.
- 7.- Hwang, P.; Guyda H.; Friesen, H.: Purification of prolactin human. J. Biolog. Chem. Vol.4, 247. 1972.
- 8.- Figueroa-Casas: Endocrinología Ginecológica. Ed. Panamericana. Buenos aires. 1981.
- 9.- Bucknan, N., Peake G.: Hyperprolactinemia. Journal American of Medicine A. Vol.40. 236-275. 1971.
- 10.- Robbins, S.: Patología Estructural y funcional. Ed. Interamericana. México. 678-689. 1975.
- 11.- Kobayashi, M.: Atlas de Ultrasonografía. 2a. edición. Ed. Panamericana. Buenos aires. 255-257. 1980.
- 12.- Merchant, D.: Enfermedades de la mama. Clínicas Obstétricas y ginecológicas. Ed. Interamericana. Vol.2. 378-446. 1982.

- 13.- Boet, L.: Prolactin mamary Glend Carcinogenesis: The problems of human lactatin. Inst. J. Cancer. Vol.5.157.1970.
- 14.- Blinchart-Toft, M.: Nymos Adersen, A.; Henriksen, O; Nygind T: Treatment of mastalgia with Bromocriptine: A -- double blind crosser study. Brit. Med. J.Vol.1,237.1979.
- 15.- Sitruk-Ware, L.R; Sterkers, N., Honskewics, L., Mauvais, Said,: Inadequate corpus luteum function in women with -- bening breast diseases. Journal Clin. Endocrinologic and Met. Vol. 44. 774. 1977.
- 16.- Costlow, N.E; Macguirre W.L.: Autoradiographic: localiza-- tion of prolactin receptors in 7-12 Daba. Induced rat ma-- mary tumore. Journal Nat. Cancer. VOL.58.1173-1175.1977.
- 17.- Malacara, J.; Garcia, M.,Valverde-Rodriguez, C,: Funda-- mentos de Endocrinologia Clínica. 3a.Edición.221. 1980.
- 18.- Guyton A,: Tratsdo de Fisiologia Médica. 3a. Edición. -- 1035. 1977.
- 19.- Fernández, R.: Embaraso en mujeres con hiperprolactine-- mis. Observaciones Clínicas en 9 embarazos. Semana médi-- ca de México. 295-298. 1984.
- 20.- Riddick, H.: Tumores de la hipófisis. El médico general y los problemas de la mujer. Vol.40, 69-71. 1981.
- 21.- Luciano A., Chapler, F., Sherman, B.,: Hyperprolactinemia in Polycystic ovary Syndrome. Fertility and Sterility. -- Vol. 41. No.5, 719-724. 1984.
- 22.- Ruiz Velasco, V., Telis, G: Pregnancy in hyperprolactine-- mis women. Fertility and Sterility. Vol.41.No.6.793-798. 1984.

- 23.- Polatti, F.; F. Bolis, P.; Cavalleri, A.; Baruffini A: --  
Treatment of hyperprolactinemic amenorrhea by intermi--  
ttent administration of Bromocriptine. Am. Journal Obstet  
and Gynecology. Vol. 131, 792-795. 1980.
- 24.- Croggiani, P; Parachi, M; Lombroso, G; D'Alborton, A: Anti  
serotonin treatment of hyperprolactinemic. Amenorrhea: -  
Long-term follow up with metergoline, methysergide and cy-  
proheptins. Am. Journal Obstet and Gynecology. Vol. 133.  
No. 6 307-311. 1978.
- 25.- Wabba, M.H.: Cure of postpartum hyperprolactinemic Galac-  
torrhea-amenorrhea by removal of benign ovarian teratoma.  
British Journal of Obstet and Gynecology. Vol.87.No.8. ---  
631-633. 1980.
- 26.- Pérez Peña E., Flores E.: Prolactinemia y trastornos en la  
función ovárica. Ginecología y Obstetricia de México. Vol.  
48. No. 286. 69-74. 1980.
- 27.- Zarate A.; Canales E.: Síndrome de amenorrea y galactorrea.  
Enfermedad Fibroquistica mamaria. 263-274. 441-448. 1982.
- 28.- Beckhart, R., Hamilton P.: Anatomía Humana. Ed. Interameri-  
cana. 6-9. 1985.
- 29.- Douglas G., Naslar I., Rosenberg, S.: Prolactin production  
by luteal phase defect endometrium. Am. J. Obstetr Gynecol.  
Vol. 140., 587-590. 1981.
- 30.- Kredtser, B., Hoskins G., Scott J.: Hyperprolactinemia-A  
significant factor in female infertility. Am. J. Obstet --  
and Gynecol. Vol. 139. 264-266. 1981.

- 31.- Peters F., Schuth W., Scheurich B.: Serum prolactin levels in patients with Fibrocystic breast disease. *Obstet and -- Gynaecol.* Vol. 64. 381-384. 1984.