

PROLACTINA Y REPRODUCCION

Drs. Jorge Ascenzo Cabello, Alberto Tejada, Javier Ascenzo A. y Augusto Ascenzo A.

La Prolactina (PRL), es la hormona más antigua segregada por la hipófisis. Esta, o una muy similar, ha estado presente en los vertebrados, desde peces a mamíferos, desde hace 400 millones de años, interviniendo principalmente en su crecimiento, desarrollo, metabolismo, osmoregulación (controlando el agua y el balance electrolítico) é interviniendo en su reproducción, así como en la constitución del ectodermo y actuando sinérgica ó antagónicamente con las hormonas esteroideas.

Descubierta en 1928, como una hormona lactogénica en mamíferos, en 1970 se le identifica como una hormona separada de la molécula de la hormona de crecimiento.

Su secuencia química no ha sido aún perfectamente determinada, pero se conoce que es un polipéptido que contiene 198 aminoácidos con 3 puentes disulfídicos (16).

La PRL es la única hormona de la hipófisis anterior en la que *el control primario de su mecanismo de secreción es fundamentalmente una inhibición tónica permanente*, contrariamente a lo que ocurre con las otras hormonas hipofisarias. Estímulos internos y externos regulan su secreción al hacer que las neuronas tuberohipofisarias sinteticen los *factores inhibidores de PRL (PIF)* que inhiben tónicamente la secreción de PRL.

El principal PIF, aparentemente la misma dopamina, se segrega directamente al sistema portal sanguíneo hipotálamo-hipofisario, actuando sobre el ala anterolateral de la hipófisis, donde se une a los receptores dopaminérgicos de las células lactotropas, produciendo un efecto directo

inhibidor de la secreción de PRL. También la dopamina actúa en el hipotálamo estimulando la liberación de otros PIF que contribuyen a disminuir la secreción de PRL.

Otro muy posible PIF, no dopaminérgico, es el GABA, o sea el ácido gammaaminobutírico (30). Recientemente, en la Universidad de California, en San Francisco, se ha sintetizado un péptido que actúa como PIF llamado "péptido asociado al GnRH", factor liberador de gonadotropina, que se denomina GAP, se obtuvo con la técnica de recombinación del ácido dextroribonucleico, constatándose que es un poderoso PIF.

En el hipotálamo han sido encontrados también *factores liberadores de PRL*, siendo el más conocido el TRH, factor liberador de tirotropina, así como los estrógenos, especialmente cuando están en exceso.

La PRL responde a un feedback negativo, de corto trayecto, en el que la propia PRL es el factor más significativo de su propio control de secreción, pues induce a las células del arco y núcleo periventricular del hipotálamo a segregar dopamina, la que suprime la secreción de PRL en la pituitaria anterior.

Dentro de su mecanismo de acción, aparte del desorden hipotalámico que produce la PRL trabando la secreción de los factores liberadores de gonadotropinas, antagoniza la acción de las gonadotropinas sobre el ovario (33). La PRL, en exceso, también está asociada con incremento de andrógeno adrenal que *regresiona al administrar bromocriptina* (24) y *disminución de estrógenos*. La PRL es la hormona más estudiada, de bibliografía mundial más amplia y de un impacto sin precedentes en el avance de los estudios de endocrinología ginecológica, de la neurocirugía, de la neuroradiología y de la fisiopatología de la reproducción humana (25).

Relato Oficial que presentó el Perú en el Segundo Congreso Latinoamericano de Sociedades de Esterilidad y Fertilidad, 18 al 21 de Octubre de 1987, Bogotá, Colombia.

- a) En efecto, su exceso en sangre condiciona la más frecuente enfermedad de la hipófisis.
 - b) Presentan hiperprolactinemia un tercio de las pacientes que acuden a la consulta ginecológica por trastornos funcionales.
 - c) Conduce a la esterilidad femenina y masculina.
 - d) Es fácilmente diagnosticada.
 - e) Es frecuentemente causada por un tumor de la hipófisis.
 - f) Es tratada eficazmente.
 - g) La clínica demuestra que, disfunciones relacionadas con el sistema reproductivo, pueden ocurrir a niveles séricos de PRL que, siendo elevados, aún son considerados como normales; por lo que podemos deducir que el límite entre la cifra normal y la patológica está muy alta en los textos: entre 20 y 30 ng/ml. (11).
 - h) Existen hechos sumamente importantes, a considerar cuando se solicita un dosaje de PRL:
 - 1º *Diferentes laboratorios dan distintos resultados*, posiblemente por el antisuero utilizado. Muchos tests comerciales no indican, por ejemplo, qué standard está siendo utilizado y con cuál lo comparan: con el del World Health Organization ó el Standard del National Institute of Health, lo que nos indica que debemos trabajar siempre con el mismo laboratorio.
 - 2º La marcada e irregular pulsatibilidad en la secreción de PRL al torrente circulatorio lleva al convencimiento de que *una sólo toma puede darnos un resultado no válido*. Esto puede corregirse haciendo una toma en la mañana, una al mediodía y otra en la tarde, unir éstas y enviarlas al laboratorio, lo que no nos encarece la prueba y el resultado será más válido.
 - 3º *El stress a la venipuntura puede hacer aumentar la PRL*, por lo cual, si ésta sale elevada, debe solicitarse siempre un segundo control a la semana, aprovechando este segundo dosaje de PRL para buscar también hipotiroidismo primario.
 - 4º *La sensibilidad y el número de los receptores PRL y dopamina pueden variar de una a otra persona*, o sea que el nivel normal prolactinémico para uno puede producir disfunción en el otro.
 - 5º El ritmo circadiano que hace que *la PRL sea en algunas personas bastante más alto en la noche que en el día*, por lo que no debe tomarse las muestras ni muy tarde en la noche ni muy temprano en la mañana.
 - 6º Valores normales pueden ser hiperprolactinémicos si esa persona tuvo niveles anteriores bajos, usualmente desconocidos por la propia paciente. *Debemos hablar, entonces, de valores prolactinémicos relativos más que de hiperprolactinemia*. Por ello, con más conocimientos en el futuro, en lugar de establecer un nivel por encima del cual tratamos y por debajo del cual no, necesitamos establecer un apropiado nivel de PRL para cada mujer, individualmente.
 - 7º *Pacientes hipersensibles a la PRL* en los que con valores aparentemente normales la bromocriptina tiene éxito.
 - 8º *Hiperprolactinemia latente* que se descubre con las pruebas de estimulación, administrando intravenosamente 200 a 500 mg. de TRH, contrastando una gran respuesta a los 15' en relación con el nivel basal; y además, responden en dos tercios de los casos favorablemente a la bromocriptina (26); cuanto mayor la respuesta al TRH, mayor será el número de ovulaciones y gestaciones con la bromocriptina.
- Estos 8 hechos nos explican por qué mujeres estériles aparentemente *normoprolactinémicas pueden gestar en un 50% administrando bromocriptina* por 2 ó 3 meses; si se diera más tiempo, debe vigilarse estas pacientes cuidadosamente, ya que, cuando disminuye la PRL por debajo de 3 ng/ml., la hipoprolactinemia así inducida lleva a la insuficiencia lútea tanto como la hiperprolactinemia.
- En relación a los niveles de PRL en sangre circulante, debemos de considerar que la PRL en pacientes con ciclos regulares debe ser *medida en la fase folicular temprana y en la mañana*, si no es posible el "pool". Además *la PRL nunca debería medirse después que el paciente haya hecho una comida*, pues produce una dramática subida, especialmente si se ha consumido proteínas o grasas.
- Por debajo de 3 ng/ml.*, debe ser considerado el caso como hipoprolactinemia, hecho muy importante pues los laboratorios generalmente

ponen como cifra normal de 0 a 20 ó de 0 a 25 ng/ml., con lo que nunca habría hipoprolactinemia. La hipoprolactinemia, insistimos, lleva a la insuficiencia luteal tanto como la hiperprolactinemia. La PRL, aparte de participar en los eventos hormonales para una buena maduración folicular y en el aumento de receptores para LH, la subsecuente incrementada producción de progesterona por la célula luteal sólo ocurre si la PRL está presente durante el proceso temprano de luteinización, de allí que en la hipoprolactinemia se nos presente una insuficiencia luteal (10).

Entre 3 y 14 ng/ml. consideramos la normoprolactinemia: Goodman y Gilman dan como cifra normal entre 5 y 10 ng/ml., para ambos sexos (18); Amos W L (2) sostiene que los niveles han sido revisados, bajando el límite superior normal en la mayoría de los laboratorios de USA, a 15 ng/ml.

Entre 15 y 30 ng/ml. predominan los ciclos anovulatorios y la insuficiencia luteal.

Entre los 31 y 50 ng/ml. predominan las oligomenorreas y las irregularidades menstruales.

Cuando encontramos más de 50ng/ml. observamos que predominan las amenorreas.

Cuando existe *menos de 100 ng/ml.* usualmente no hay tumor hipofisiario, ni siquiera discreto.

Cuando encontramos *entre 100 a 250 ng/ml.* usualmente encontramos microadenomas.

Cuando encontramos *más de 250 ng/ml.* usualmente estas pacientes tienen macroadenomas en la hipófisis.

Cuando el hallazgo es *mayor de 300 ng/ml.* prácticamente es un signo patognomónico de un croadenoma hipofisiario.

En general se puede afirmar que la incidencia de prolactinomas es tanto más elevada cuanto mayor es la tasa de PRL basal (25).

Entre las causas de la hiperprolactinemia debemos de considerar factores fisiológicos, farmacológicos y patológicos.

Entre los fisiológicos debemos considerar los últimos estadios del embarazo y el puerperio, así como la lactancia, el sueño, el coito (en algunos individuos), la estimulación del pezón, el ejercicio y el stress.

En cuanto a los factores farmacológicos, el más importante es el TRH, o sea el factor liberador de tiotropina, que es simultáneamente un liberador de PRL. Psicotrópicos, como la fenotiazina, bloquean los receptores de dopamina al igual que la mayoría de los tranquilizantes, los antidepresivos; los antihipertensivos: la reserpina y la alfametilidopa, merman o agotan la dopamina; los contraceptivos orales y los estrógenos, especialmente en dosis altas, todos estos fármacos interfieren con la producción de dopamina o con sus efectos, bloqueando los receptores D2 de las células lactotropas.

La hiperprolactinemia observada en las pacientes que reciben drogas farmacológicas es invariablemente sólo de mediana intensidad, los niveles prolactínicos en suero están usualmente en el rango de los 50 ng/ml.

Por otro lado, cuando hablamos de la hiperprolactinemia que podría producir la píldora, no es que ésta desarrolle hiperprolactinemia, sino que la PRL circulante estaría aumentada en relación con la línea base que tenía esta misma persona antes de tomar el contraceptivo. Este aumento puede producir disfunciones endocrinas; tan es así que, hoy en día, está contraindicado el anticonceptivo oral en mujeres que tienen irregularidades menstruales, en mérito a que, probablemente por este aumento de PRL pueden entrar en oligomenorrea o amenorrea luego de suspender al contraceptivo.

Entre los factores patológicos tenemos 2 causas importantes y frecuentes: primero los tumores de la hipófisis prolactinosecretantes: los microprolactinomas y los macroprolactinomas; y, en segundo lugar, el hipotiroidismo primario. También, con mucho menor frecuencia, todo otro tumor o desorden del hipotálamo o pituitaria que produzca una desconexión entre el hipotálamo y la hipófisis. Igualmente las fallas renales, la cirrosis hepática y el síndrome de ovarios poliquísticos.

En relación a las manifestaciones clínicas de la hiperprolactinemia, se estima que casi un tercio de mujeres con problema de reproducción tienen condiciones asociadas con la hiperprolactinemia (23). Otros autores, en cambio, han constatado que la hiperprolactinemia se observa sólo entre el 15% y 20% de todos los casos de esterilidad (21).

Debemos considerar que pueden presentarse combinadas o no: *fase lútea insuficiente, ciclos anovulatorios, desórdenes menstruales, oligomenorrea, amenorrea, dismenorrea, esterilidad* por anovulación, desbalance hormonal o alteración en

el tránsito de los espermatozoides, *hipogonadismo y pérdida de la libido, todo con o sin mastalgia y/o galactorrea.*

Las pacientes amenorreicas hiperprolactinémicas a menudo tienen elevado los andrógenos adrenales, especialmente el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) por directa acción de la PRL (31). La amenorrea hiperprolactinémica, por otra parte, tiene significativamente más bajo estradiol que la oligomenorreica y la mujer con menstruaciones regulares.

La PRL produce una *desmineralización ósea*, disminuyendo la densidad ósea, lo que puede estar en relación con el hipoestrogenismo.

Por otro lado, *hay una relativa deficiencia dopamínica en pacientes con el síndrome de ovarios poliquísticos (27).*

En los hombres, generalmente, este diagnóstico de hiperprolactinemia ocurre a edad avanzada; en éstos se observa hipogonadismo, impotencia, infertilidad y pérdida de la libido. Pero, generalmente no consultan por vergüenza o temor y concurren al médico por cefalea, diplopia y otros defectos en el campo visual. Estos sujetos, cuando ya presentan estos signos y síntomas, generalmente, ya tienen un tumor prolactino secretante en la hipófisis.

En relación con el tratamiento de la hiperprolactinemia y sus manifestaciones clínicas observamos que *la bromocriptina ejerce un efecto directo estimulante sobre los receptores de dopamina en el hipotálamo y en la glándula pituitaria, también aumenta la secreción de dopamina en el área tuberoinfundibular del hipotálamo, con lo que reduce los niveles de PRL en el suero. Una simple dosis de 2.5 mgr. administrada a las 9 a.m. virtualmente normaliza la PRL hasta las 8 p.m. (34), pudiendo mantenerse la PRL en rango normal por muchos meses.*

Se estima que el 10% - 15% de las pacientes estériles sufren de fase luteal insuficiente y que casi 1 de 2 mujeres con fase luteal insuficiente tienen hiperprolactinemia, generalmente discreta, según Vanrrel sólo 6.6% de hiperprolactinémicas tienen insuficiencia luteal.

Es necesario distinguir 2 clases de insuficiencia lútea: una asociada a la formación de folículo dominante maduro (insuficiencia lútea pura) y la otra asociada a un folículo dominante inmaduro; la hiperprolactinemia se relaciona con la de folículo dominante inmaduro siendo la

bromocriptina eficaz en este tipo de insuficiencia lútea, no actuando en la insuficiencia lútea pura.

La insuficiencia lútea con folículo dominante inmaduro tiene una temprana regresión y degeneración del cuerpo lúteo lo cual hace que ocurran las reglas generalmente antes del 10avo. día después del pico del medio ciclo de la hormona luteinizante; su característica fundamental es la inadecuada secreción de progesterona.

Su tratamiento con bromocriptina, a un promedio de 2.5 mgr. al día, logra aumentar la duración de la fase luteal a 12 o más días, bajar la PRL a niveles normales y lograr gestaciones en un porcentaje alto de casos (12). La progesterona sería inefectiva y la bromocriptina efectiva en mujeres con insuficiencia lútea e hiperprolactinemia (15). En cambio la bromocriptina no actúa y la progesterona sí en la insuficiencia luteal pura. Por otro lado, si ocurriera hiperprolactinemia en la insuficiencia luteal pura, la hiperprolactinemia no inhibiría la respuesta a la progesterona.

Tanto la bromocriptina como el clomifene son efectivos para tratar a pacientes con folículos inmaduros, pero debe preferirse la bromocriptina por no tener efectos adversos sobre el moco cervical.

En relación a las disfunciones menstruales, los casos de reglas irregulares, oligomenorreica y amenorrea con hiperprolactinemia son tratados muy eficazmente con la bromocriptina llevando rápidamente la PRL a niveles normales. Cuando son acompañados de galactorrea, ésta cesa rápidamente y los ciclos menstruales se hacen normales en 4 semanas en el 20 a 30% de los casos, en 2 meses en el 60% y en 10 meses en más del 80% de los casos. Observamos que en 1 de 3 casos de amenorrea se presenta galactorrea. La mujer que presenta amenorrea y galactorrea tiene un 75% de probabilidades de ser hiperprolactinémica.

En el tratamiento de la mujer estéril hiperprolactinémica es importante considerar que, cerca de un tercio de mujeres quienes presentan problema de esterilidad, tienen una elevación de los niveles de PRL (23). En estas mujeres, el tratamiento con bromocriptina logra gestación, frecuentemente con la primera ovulación (32) y en un promedio de 80% de los casos, si no hay otro factor de esterilidad, promedio de un estu-

dio de 25 autores con más de 600 mujeres tratadas. En el 78% de 1.410 embarazos logrados con bromocriptina, en 1.335 mujeres, las dosis diaria promedio fue de 5 a 10 mg. (35).

Lo realmente interesante ocurre en la mujer estéril con elevaciones transitorias de PRL durante 1, 2 ó 3 días, coincidiendo este aumento con la mitad del ciclo y/o en aquéllas en marcado ritmo circadiano y con un definido ascenso de la PRL en la noche, durante el sueño y/o en aquélla en que la PRL está en el límite superior normal y sin embargo está más alto que grupos de control; todas estas pacientes, que no lograban mejorar la ovulación con otros agentes, la lograron con la bromocriptina en un 63.4% (22); hubo una apreciable cantidad de embarazos.

Mujeres estériles con galactorrea y que tenían la PRL en nivel alto normal, concibieron con dosis bajas de bromocriptina, en proporción mucho más alta (65%) que las del grupo control no tratado.

Se ha demostrado que el aumento nocturno está asociado con disfunción reproductiva y que, en estas mismas personas, los niveles de PRL durante el día eran normales (6). En promedio, *la mitad de las mujeres estériles con PRL nocturna alta, ésta fue significativamente más alta que en las mujeres fértiles.* El tratamiento con bromocriptina produce una reducción de los niveles de PRL nocturna, con un alto índice de gestación; estas mujeres estériles son diagnosticadas generalmente como idiopáticas (33).

Tomando medidas frecuentes a través de todo el ciclo, los investigadores encuentran que un número muy elevado de estériles por factor endocrino, que no obedecían al tratamiento habitual, casi 9 de 10 tenían elevaciones transitorias de PRL pre-ovulatorias, las cuales permanecían elevadas solamente de 1 a 3 días; generalmente la elevación era discreta entre 25 a 70 ng/ml., coincidiendo con el pico pre-ovulatorio de estradiol, observándose que después de la supresión de esta elevación transitoria de PRL con bromocriptina, casi la mitad de los casos logró gestar entre uno a tres meses (5). *Ben-David*, autor del estudio, *creó así un nuevo síndrome de mediana elevación de PRL en forma transitoria en la mitad del ciclo, que ocurre en mujeres con ciclos ovulatorios normales, pero en quienes la concepción no tiene lugar.* Esto nos lleva a pensar también que *la PRL muy discretamente*

elevada o en el límite superior normal puede afectar adversamente otros aspectos de la reproducción, incluyendo el tránsito de los espermatozoides, la fertilización, la implantación, la función del cuerpo lúteo y la embriogénesis.

También la PRL en el límite superior normal o con elevaciones muy discretas puede afectar la maduración folicular que aparte de producir una fase lútea defectuosa, lleva a folículos inmaduros que pueden ser determinados por ultrasonografía. Esta inmadurez folicular *se ha corregido con la bromocriptina*, logrando que aumente el estradiol en el suero en casi el 90% de los casos.

La más alta respuesta a la bromocriptina en mujeres normoprolactinémicas con anovulación se ha observado en pacientes con amenorrea ú oligomenorrea post-píldora.

Cuando existen PROLACTINOMAS, se debe reducir la masa tumoral, hacer desaparecer los signos y síntomas neurológicos y preservar la función de la hipófisis.

La bromocriptina reduce el tamaño de los tumores proliferativos secretantes de la hipófisis, los prolactinomas, que constituyen el 10% de todos los tumores intracraneales (17). Y produce además una marcada liberación de LH que, en los prolactinomas está en niveles muy bajos. La regularización de LH se produce por un aumento del factor liberador de LH (Gn RH-LH), con lo que las reglas nuevamente aparecen o se regularizan. Hoy se reconoce a la bromocriptina como *terapia efectiva para mujeres con tumores pituitarios que desean embarazarse*, ocurriendo la concepción con el tratamiento de bromocriptina en cerca del 40% de las que tienen macroadenomas y en el 70% de las que tienen microadenomas (36).

Los microadenomas raramente son problema durante el embarazo, no así los macroadenomas. En general, *si el tumor ha respondido a la bromocriptina fuera del embarazo, también responderá durante el embarazo.* Si no responde, puede no ser un prolactinoma o ser resistente a agonistas dopamino receptores; en ambos casos, otro tipo de terapia debe ser usado.

La determinación del status de la silla turca es mandatorio. Un macroadenoma debe ser tratado antes de intentar gestación. Si no, se produce un aumento congestivo de la hipófisis que lleva a la glándula con el tumor al doble de su ta-

maño, produciendo lesiones por comprensión del sistema nervioso con defectos visuales y/o trastornos neurológicos. Por lo que, debe tratarse previamente el macroadenoma con bromocriptina, utilizando simultáneamente una barrera mecánica anticonceptiva, al menos por 3 meses, mientras se reduce el tumor. Nunca usar la píldora, pues con ella también puede aumentar el tamaño del tumor; luego, se debe monitorizar la ovulación y evaluar a los 3 meses si se puede intentar el embarazo o si se debe continuar el tratamiento. Si se embaraza, monitorizar la posible expansión pituitaria, al menos cada 3 meses, buscando disturbios visuales. Si ocurren complicaciones, también se cuenta con la moderna microcirugía transfenoidal, a lo que con relativa frecuencia debe agregarse bromocriptina y/o dexametasona, especialmente si ocurren defectos visuales o se produce una recurrencia.

Molitch (23), estudiando la literatura con 246 microprolactinomas y 45 macroprolactinomas, concluye prefiriendo la bromocriptina como tratamiento primario para restaurar la fertilidad en mujeres con microprolactinomas o pequeños macroprolactinomas, ya sea intrasillar o solamente de proliferación y extensión inferior. En mujeres con grandes macroadenomas que pueden tener extensión suprasillar, prefiere la microcirugía transfenoidal antes del embarazo, preservando la pituitaria normal y removiendo el tumor, lo más posible, previniendo la expansión tumoral con la gestación. La bromocriptina se administra como tratamiento profiláctico para evitar el crecimiento del tumor, generalmente a la dosis de 10 mg. diarios.

La cirugía en los macroadenomas lleva el riesgo de hacer perder las funciones de la hipófisis y sólo lleva a la normalidad a la PRL, en series grandes, a una media del 32% de los casos; vale decir, en una de tres operadas, con una recurrencia en la mitad de los casos —en los microadenomas— a los 4 años y casi en 8 de 10 casos de las operadas de macroadenomas a los 2 1/2 años.

En pacientes con niveles menores a 250 ng/ml. la cirugía puede producir resultados iguales a los del tratamiento médico, pero si los niveles de PRL son muy altos, los resultados de la cirugía no son tan eficaces. En cambio una simple dosis de bromocriptina baja la PRL en un 70%, sea cual fuere el tamaño del tumor, aún tenga extensión suprasillar; dos semanas con bro-

mocriptina son capaces de quitar la cefalea, mejorar la visión y suprimir la hiperprolactinemia. Luego de administrarla tres veces al día puede darse, luego de un tiempo, 2 ó 3 tabletas juntas al acostarse con igual efecto.

Hay autores que piensan que el tratamiento médico con drogas dopaminérgicas debería ser preferido aún en casos de prolactinomas. El tratamiento quirúrgico debería ser reservado para esos casos que presentan intolerancia o resistencia a la droga. Incluso los defectos en el campo visual en gestantes pueden corregirse con bromocriptina.

El 50% de los embarazos logrados con bromocriptina bajan la PRL en el post-parto a niveles inferiores a los que tenían en la pregestación (9) (7) y un tercio tienen reglas normales, cuando antes de gestar tenían amenorrea.

Ruis Velasco y Tolis, en 21 embarazadas con prolactinomas, administrando de 5 a 10 mg. de bromocriptina durante todo el embarazo, lograron 20 partos normales y un aborto, discreto disturbio visual en una paciente que se controló al aumentar la dosis de bromocriptina (29).

Ultimamente, cada vez se está empleando más la bromocriptina como terapia inicial en los macroadenomas, la que aparte de reducir la cantidad de PRL en sangre circulante, reduce también el tamaño del tumor haciendo más fácil la operación y sus complicaciones; por otro lado, su uso en el post-operatorio controlaría la hiperprolactinemia residual post-quirúrgica (19) y disminuiría la recurrencia del tumor.

La cirugía tiene 2 peligros: incompleta enucleación del tumor, lo que hace que no se restaure la normoprolactinemia o lleve a la esterilidad por remoción exagerada que conduce al hipopituitarismo.

También se ha observado que la gestación tendría un efecto favorable sobre los prolactinomas, ya sea que la regresión tumoral puede ser parte del curso natural del prolactinoma o que se haya beneficiado del tratamiento con bromocriptina administrada pregestacionalmente (28).

También se ha constatado que, administrando bromocriptina durante la gestación, no pasa nada, ni a la madre ni al feto; nunca una droga se ha estudiado más a fondo al respecto.

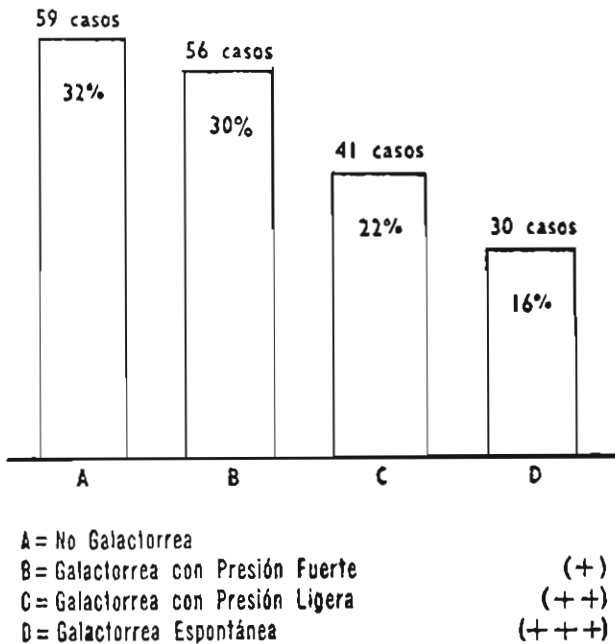
Numerosos trabajos científicos han remostrado claramente que, en el tratamiento de la estéril con bromocriptina, la incidencia de abortos,

FIGURA N° 1

INSTITUTO PERUANO DE FERTILIDAD MATRIMONIAL

HIPERPROLACTINEMIA - GALACTORREA

De 186 casos estudiados: 127 (68%) con Galactorrea.



malformaciones congénitas, prematuridad, embarazos múltiples, embarazos ectópicos no son mayores que los de la población en general.

En neonatos nacidos de madre tratadas con bromocriptina durante el embarazo se observó que todas las hormonas fueron normales menos la PRL que, como se esperaba, estaba baja; estos niños fueron seguidos por 6 a 40 meses, mostrando normalidad psíquica y somática (1).

Nuestro estudio estadístico en el Instituto Peruano de Fertilidad Matrimonial nos ha permitido observar lo siguiente: En relación con 186 casos de mujeres estériles hiperprolactinémicas, con diversas irregularidades menstruales, observamos que 30 casos (16%) tenían galactorrea espontánea (***), 41 casos (22%) a la presión ligera (**), 56 casos (30%) a la presión fuerte (*), los que suman 127 casos. Vale decir, 68% de galactorrea de diversos grados y 59 pacientes (32%) sin galactorrea. Figura N° 1 (Cuadros 1 y 2).

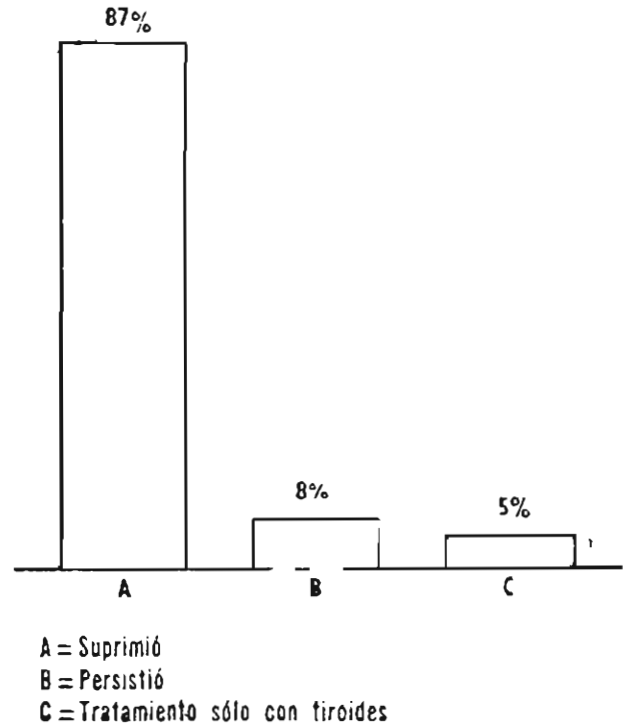
De 127 pacientes, obtuvimos supresión de

FIGURA N° 2

INSTITUTO PERUANO DE FERTILIDAD MATRIMONIAL

GALACTORREA - BROMOCRIPTINA

Respuesta al tratamiento: 127 casos



la galactorrea con la bromocriptina en 110 (87%); persistió a pesar del tratamiento en 8% y sólo obedeció al tratamiento con tiroides en el 50% restante (Figura N° 2).

La bromocriptina corrigió 43 de 56 irregularidades menstruales en estériles hiperprolactinémicas (76.7%), o sea tres cuartas partes de los casos, de las cuales el 75% eran oligomenorreas; así como 17 de 38 casos de insuficiencia luteal, casi 1 de 2 casos (Figura N° 3).

En el Cuadro N° 3 de las amenorreas hiperprolactinémicas de la estéril peruana observamos que, de 13 casos de amenorrea, 9 ceden al tratamiento con bromocriptina (69%). En los casos N° 1, 2 y 10 con 39, 48 y 68 ng/ml. de PRL respectivamente, en los que la pelviscopia nos muestra ovarios poliquísticos, la bromocriptina corrige 2 de 3 casos de galactorrea y los 3 de amenorrea (en un caso con 9 años de duración) e incluso logra gestar el caso 10 y con una cesárea logramos un niño del peso normal, vivo y sano. Lo que nos permite afirmar que, aunque no es ma-

CUADRO N° 1

INDICACIONES DE LA 2 BROMO ALFA ERGOCRIPTINA (B 154)

INSTITUTO PERUANO DE FERTILIDAD. MATRIMONIAL

DOSAR . Esterilidad "normal"
 PRL . Factor Cervical alterado
 EN TODA . Insuficiencia luteal
 ESTERIL . Ciclos Anovulatorios
 CON: . Irregularidades menstruales
 . Oligomenorrea
 . Amenorrea (Galactorrea)

INDICAR Si coexisten con hiperprolactinemia
 BROMOERGO- y/o Galactorrea y no tenga hipotiroidismo.
 CRIPTINA. Ni aumento de PRL de origen yatrogénico.

HACER Monitoreo al mes, y con ello regular la dosis.

CUADRO N° 2

DOSAJE DE LA 2 BROMO ALFA ERGOCRIPTINA (CB 154)

INSTITUTO PERUANO DE FERTILIDAD MATRIMONIAL

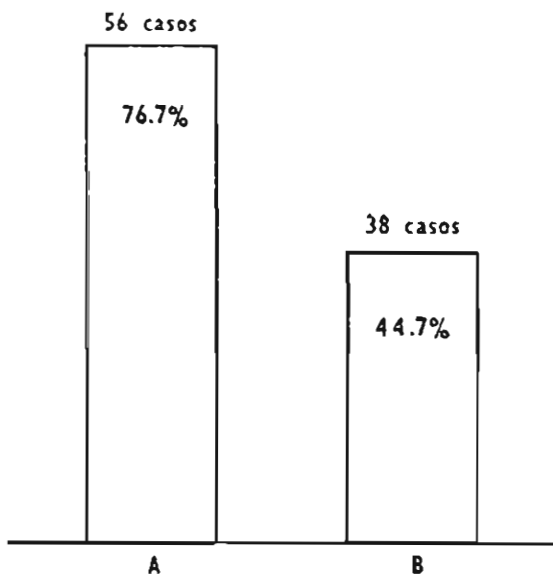
DOSIS : 2.5 a 10 mg. en 24 horas (1 a 4 comp.)

FORMAS DE ADMINISTRATION. : Comenzar la 1° semana con 1/2 tableta con la comida, la 2° semana 1/2 tableta desayuno y comida, 3° semana y 4° semana 1 tableta desayuno y comida, 5° semana nuevo dosaje de PRL para regular la dosis. Suprimirla al salir el "pregnoston" positivo y administrar progesterona, en baja dosis 2.5 mg. c/12-8 horas hasta 5 mg. c/8 horas con alimentos.
 1. 1/4 mg c/6 horas con alimentos. Iro. al 23 avo. día del ciclo.
 Ciclos de 23 días en las Amenorreas.
 Progesterona a continuación.

FIGURA N° 3

INSTITUTO PERUANO DE FERTILIDAD MATRIMONIAL

IRREGULARIDADES MENSTRUALES E INSUFICIENCIA LUTEAL
 Tratamiento con bromocriptina

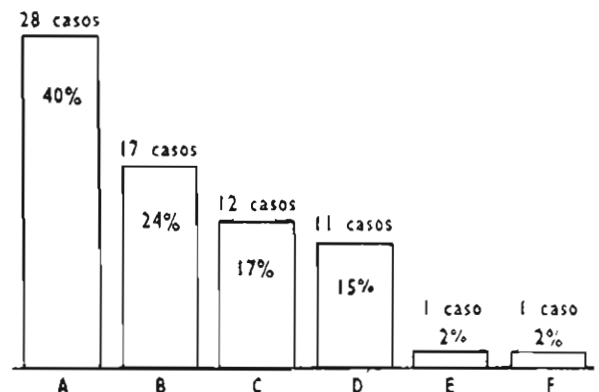


A = Corrigió Irregularidad Menstrual
 B = Corrigió Insuficiencia Luteal

FIGURA N° 4

INSTITUTO PERUANO DE FERTILIDAD MATRIMONIAL
 PRL - BROMOCRIPTINA - GESTACION

De 121 casos con posibilidad de gestación, sin otros factores absolutos de esterilidad, gestaron 70: 57.8%



A = Gestaron en el 1er. ciclo de tratamiento
 B = Gestaron en el 2do. ciclo de tratamiento
 C = Gestaron en el 3er. ciclo de tratamiento
 D = Gestaron en 4 ó más ciclos de tratamiento
 E = Gestó durante su amenorrea y continuó tomando la Bromocriptina por 100 días durante la gestación, por error de la paciente, parto con niño vivo y sano
 F = Amenorrea primaria -900 PRL. Actualmente con 35 semanas de gestación

Abortaron: 16%

CUADRO N° 3

HIPERPROLACTINEMIA, AMENORREA Y BROMOCRIPTINA

N° Caso	Ameno- rrea	Galacto- rrea	PRL ng/ml.	Am. Si	Gal. Si	Pelviscopía	Rx: Tom. Silla Turca	Test. pg/ml. E2	Gn. T4
1	9 a.	++	39	Si	Si	Ovarios poli- quísticos Hip. ut.		838 N	
2	6m.	+++	48	Si	Si	Stein-L	N	N	
3	8 a.	No	40	No		Hip. ut. Ov. juv.	Piso doble Calcific.	620	
4	6m.	++	62	Si	Si			N	N
5	5m.	No	90	Si	(Gestó)				
6	10m.	No	3	No		Ov. Tipo me- nopáusico	Calcific. pineal	808	(m)
7	2 a.	++	36	Si	Si				
8	5m.	+++	68	Si	Si				
9		+++	86	Si	(Gestó)				
10		+++	68	Si	No (Gestó)	Stein-L			
11	10m.	+	37	Si	Si	-	-	-	
12	3 a.	No	42	No					
13	Primaria	+++	900	No	Si (Gestó)		(Adenoma)		
Conclusiones			69%	90%					

OBSERVACIONES: Caso N° 3 Hipotiroidismo primario.
Caso N° 6 Vino en tratamiento, menopausia precoz.

yoritaria la hiperprolactinemia en los ovarios poliquísticos, debería buscarse siempre; y si ello es así, surge la bromocriptina como una nueva arma terapéutica.

En el caso N° 3 no obedió por ser hipertiroidismo primario que, en cambio, corrigió la amenorrea cuando administramos tiroides.

El caso N° 6, que tampoco obedeció al tratamiento, nos llegó ya con larga dosis de bromocriptina mal indicada, pues era un caso de falla ovárica con ovarios tipo menopáusico a nuestro estudio endoscópico; y comprobamos, además gonadotropinas muy elevadas.

En el cuadro N° 4 mostramos 75 mujeres estériles, todas con ciclos anovulatorios, 6 de cada 7 con PRL elevada. La bromocriptina corrigió 60 de los 75 casos; vale decir, logró que comenzaran a ovular el 80%. De los 15 casos que no ovularon con la bromocriptina, 5 tenían PRL entre límites normales.

De los 186 casos estudiados sólo 121 no presentaban otros factores de esterilidad importantes. Es decir: 121 casos deberían gestar si se corregía el factor ovárico-endocrino. Y, como se

observa en la Figura N° 4, embarazaron 70. O sea que la bromocriptina logró 57.8% de gestaciones, que lo consideramos un índice bien alto y con el hecho curioso que casi la mitad de ellas gestaron en el primer ciclo de tratamiento. Abortó el 16%. Hasta ahora, todos los nacidos son clínicamente normales con la excepción de una espina bífida abierta que vivió 7 días, la madre no tomó bromocriptina durante la gestación. Hubo una placenta previa central que terminó bien con cesárea a los 7 1/2 meses de gestación.

Recogimos en la literatura mundial que la bromocriptina podía probarse en casos de irregularidades menstruales (I.M.), insuficiencia luteal (I.L.), ciclos anovulatorios y galactorrea con PRL entre límites normales. Y, para tener experiencia propia al respecto, escogimos 15 pacientes (Cuadro 5) y observamos con sorpresa que el 85.7% corrigió su galactorrea, 64.3% comenzaron a ovular; 3 I.M. o I.L., corrigieron 2.

Hemos seleccionado un grupo de 15 pacientes con niveles normales de prolactina para un ensayo de tratamiento con Bromocriptina habiéndose encontrado.

CUADRO N° 4
BROMOCRIPTINA CICLOS ANOVULATORIO
INSTITUTO PERUANO DE FERTILIDAD MATRIMONIAL

<i>Caso</i>	<i>PRL</i>	<i>BC - 154 Corrigió Ciclo Anovulatorio</i>	<i>Caso</i>	<i>PRL</i>	<i>Corrigió Ciclo BC - 154 Anovulatorio</i>
1	22	Si	85	8	Si
3	40	Si	88	8	No
4	47	Si	91	8.6	Si
5	39	Si	95	200	No
7	16	Si	96	18.2	Si
10	19	No	101	21	Si
14	31	Si	103	13	Si
17	11	Si	106	71	No
18	40	Si	109	22	Si
19	24	Si	115	100	Si
20	25	No	116	25	Si
23	32	Si	119	90	Si
33	62	Si	124	11	No
35	92	Si	125	38	Si
36	60	Si	132	17	Si
38	50	Si	134	26	Si
40	41	Si	138	56	Si
42	44	No	142	20	Si
46	38	Si	143	67	Si
52	39	No	144	30	Si
57	41	Si	149	32	Si
59	86	Si	151	42	No
60	41	No	153	11	No
61	29	Si	158	58	Si
62	44	No	160	27	Si
63	28	Si	162	61	Si
68	200	No	165	12	Si
70	76	Si	168	32	Si
71	68	Si	172	28	No
73	56	Si	174	43	Si
74	34	Si	175	104	Si
75	71	Si	176	82	Si
76	37	Si	180	51	Si
77	43	Si	181	9	Si
78	38	Si	183	84	Si
81	44	Si	185	88	Si
83	32	No	186	24	Si
84	38	Si	Conclusión		80%

CUADRO N° 5
 INSTITUTO PERUANO DE FERTILIDAD MATRIMONIAL

PRL		Galactorera	Corrigió	Ciclos Anovulatorios	Corrigió
N	1 22	+++	Si	X	Si
N	7 16	++	SI	X	No
N	10 19	+	Si	X	Si
N	12 24	+++	Si	No	-
N	17 11	+	No	X	Si
N	19 24	+	Si	X	No
N	20 25	No	-	X	Si
N	178 6.4	No	-	X	Si
N	189 13	No	-	X	No
N	190 6	+	Si	X	Si
N	191 11	No	-	X	Si
N	212 8	No	-	X	Si
N	213 8	No	-	X	No
N	224 8.6	No	-	X	No
N	235 13	No	-	X	Si
TOTAL		7	6 (85.7%)	14	9 (64.3%)

PROLACTINA Y FACTOR MASCULINO

La investigación del nivel de PRL en el hombre, cada vez toma más vigencia e interés, a pesar de que muchos de sus efectos todavía no son claros. En la pubertad, la secreción de PRL se eleva; esta elevación es siempre mayor en las niñas que en los niños, relación que se mantendrá el resto de la vida. Aparentemente, es el resultado de la acción estrogénica.

Al estudiar el sitio de acción de la PRL en el hombre, encontramos sus receptores en las células de Leydig, la próstata y las vesículas seminales. Se piensa que la PRL induce el desarrollo de los receptores de LH, encontrándose experimentalmente una participación e interacción en la esteroidogénesis y, secundariamente, influye en la espermatogénesis.

Al igual que en las mujeres, la etiología más común de la hiperprolactinemia son los prolactinomas de la pituitaria y, menos frecuentemente, los desórdenes hipotalámicos, el hipotiroidismo primario, las injurias funcionales de la hipófisis y el uso de fármacos.

Las manifestaciones de la hiperprolactinemia, en el hombre, básicamente está asociada a cinco aspectos:

- 1.- Hipogonadismo.
- 2.- Defectos de la espermatogénesis que pueden conducir a la esterilidad.
- 3.- Síndrome mamario.
- 4.- Disminución de la potencia sexual.
- 5.- Disminución o pérdida de la libido.

Como ya se dijo anteriormente, el diagnóstico de hiperprolactinemia en los hombres ocurre a edad avanzada, pues no consultan oportunamente por vergüenza o temor y concurren al médico por cefalea, diplopia y otros defectos en el campo visual. Estos sujetos, cuando ya presentan estos signos y síntomas, generalmente, ya tienen un tumor prolactino secretante en la hipófisis.

En el HIPOGONADISMO se observa cada vez más frecuentemente elevación de PRL en el suero, con simultánea concentración sérica de testosterona por debajo de lo normal, lo que ha sido demostrado en pacientes con tumor pituitario.

En relación con los defectos de la espermatogenesis, la interacción en la esteroidogénesis influiría secundariamente, tanto en la producción espermática como en la movilidad de los espermatozoides y en el volumen seminal. Se descri-

be hasta un 10% de oligozoospermicos con hiperprolactinemia.

En el *Síndrome mamario*, es clásica y no desusual la asociación de ginecomastia y galactorrea con impotencia cuando hay exceso de PRL en el suero.

En relación con la *disminución de la potencia sexual*, tradicionalmente se afirmaba que la impotencia era psicógena en un 90% a 95% de los casos. Sin embargo, la psicoterapia describía porcentajes de fracasos del 63% al 67%, aún con métodos innovadores como los de Masters y Johnson, éstos refieren fracasos del 41%.

La potencia sexual no sólo depende de un psiquismo sano, sino también de otros sistemas, como son el vascular, el neurológico y el hormonal. Desgraciadamente, esta valoración aún está lejos de ser integral y habitual. La disfunción hormonal, una vez identificada, puede tratarse con facilidad; pero, el problema es pensar en ella y buscarla, dado que la testosterona es el principal esteroide responsable del mantenimiento de la potencia sexual. La valoración debe iniciarse con una determinación sérica de esta hormona y completarse con un estudio integral del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal; pues, una disfunción, en cualquier lugar de este eje, puede dar lugar a impotencia. Estudios recientes nos revelan una incidencia del 35% del factor hormonal en la génesis de la impotencia, con trastornos que incluyen el hipogonadismo y la hiperprolactinemia, ésta última con el 7%. Esta hiperprolactinemia se asocia, en un 85%, con déficit de testosterona y, en un 70%, con cifras bajas de LH. El tratamiento con testosterona es ineficaz, aún en hipoandrogenismo, si encontramos niveles elevados de PRL. El mecanismo de la impotencia inducida por hiperprolactinemia aún es motivo de discusión. Se sabe que, en presencia de hiperprolactinemia, no puede restablecerse la potencia sexual ni siquiera llevando las concentraciones de testosterona a su rango normal. Esto implica que la hiperprolactinemia ejerce, por sí misma, cierto grado de antagonismo frente a la acción normal de la testosterona. Cuando la reducción de la concentración de PRL sérica, inducida por la bromocriptina, no se acompaña de una normalización de la concentración de testosterona en suero, la administración parenteral de testosterona puede ser eficaz.

Se debe recordar que, en presencia de impo-

tencia con testosterona elevada en suero, hay necesidad de descartar hipertiroidismo, ingesta de fármacos, alcoholismo y diabetes que pueden influir negativamente en la potencia sexual.

Hemos realizado un *estudio estadístico preliminar del factor masculino* en el Instituto Peruano de Fertilidad Matrimonial, desde enero a julio de 1987, en los que se ha encontrado 40 sujetos con alteración en los valores de PRL: 36 casos con incremento en las cifras y 4 con cifras inferiores a lo normal.

De los 36 casos con hiperprolactinemia, consideramos valores que fluctuaban entre 15 y 110 ng/ml.

Encontramos las siguientes asociaciones:

	Pacientes	%
Hipotrofia testicular y signos indirectos de hipogonadismo	8	22.2
Relación inversa PRL-Testosterona	8	22.2
Transtornos de la espermatogénesis	34	94.4

En relación a los trastornos en la espermatogénesis, hacemos notar que el 64.7% de estos pacientes presentaban, concomitante, diversos tipos de patología que, por sí solas, también pueden estar asociados a desórdenes espermáticos, lo que hace difícil una adecuada interpretación individual acerca de la interacción de la PRL.

En efecto, encontramos que también tenían:

	Pacientes	%
Varicocele	8	22.2
Testiculos emergentes	3	8.8
Congestión pélvica	2	5.8
Infección de la vía seminal	2	5.8
Sometido a stress importante	2	5.8
Hipotiroidismo	1	2.9
Aglutinación espermática	1	2.9
Inhalación de tóxicos	1	2.9
Anosmia	1	2.9
Seminopatía obstructiva (globus mayor)	1	2.9

Entre los trastornos espermáticos encontrados tenemos:

	Pacientes	%
Oligoastenozoospermia severa	17	50.0
Oligoastenozoospermia moderada	4	11.7
Oligoastenozoospermia leve	3	8.8
Astenozoospermia	5	14.7
Hiperastenozoospermia	2	5.8
Azoospermia	2	5.8
Oligoastenozoospermia	1	2.9

En 13 pacientes no se obtuvo información acerca de su vida sexual; de los 23 restantes encontramos en 6 de ellos una disminución importante de la libido (26.0%) y 1 paciente presentó impotencia coeundi (4.3%).

Otro parámetro de trascendencia, encontrado entre los 36 hiperprolactinémicos, fue el de eyaculación precoz en 15 pacientes (41.6%). No encontramos relación importante con otros aspectos del estudio del esperma, como son el volumen, Ph, viscosidad, liquefacción del plasma seminal y con la fructuosa.

RESUMEN ESTADISTICO

De 186 mujeres estériles hiperprolactinémicas del Instituto Peruano de Fertilidad 127 tenían galactorrea (68.2%) incluyendo mínima galactorrea.

El tratamiento con bromocriptina a estas pacientes en dosis que fluctuaron entre 1.25 a 10 mg. diarios (1/2 a 4 tabletas con las comidas) nos lleva a las siguientes observaciones: Suprimió 110 casos de galactorrea (86.6%). Corrigió 43 de 56 irregularidades menstruales (76.7%) de las que tres cuartas partes eran oligomenorreas. Resolvió 17 de 38 casos de insuficiencia lútea (44.7%). Solucionó 9 de 13 casos de amenorrea (69.2%), entre éstas habían 3 con ovarios poliquísticos y galactorrea en los que la bromocriptina corrigió 2 de los 3 casos de galactorrea, los 3 de amenorrea y logró una gestación por lo que hoy siempre buscamos hiperprolactinemia en los ovarios poliquísticos. De 75 pacientes con evidentes ciclos anovulatorios logró que ovularan 60 (80.0%). De los 186 casos de hiperprolactinemia estudiados 121 no presentaban otras causas de su esterilidad, de estas 121 mujeres se logró gestación en 70 (57.8%) y casi la mitad de ellas gestaron en el primer ciclo de su tratamiento, tuvimos un nacimiento con espina bífida abierta quien no tomó bromocriptina du-

rante la gestación. Abortó el 16%. En relación con los efectos secundarios del medicamento tuvimos cefalea y/o falta de estabilidad en 1 de cada 3 casos, náuseas en 1 de cada 4 y se acompañó ésta de vómitos en 1 de cada 6, mareos ó constipación en 1 de cada 8, pirosis, vasoespasmosdigitales y sequedad de la boca en 1 de cada 15 aproximadamente.

En un estudio de 6 años observamos que en 172 estériles hiperprolactinémicas el "Puntaje Cervical" y el test post-coito eran de mala calidad en 121 casos (70.3%) en cambio en 13,000 estériles del Instituto de Fertilidad Matrimonial el Factor Cervical sólo estaba comprometido en el 18% de las pacientes, vale decir que cuando la PRL está elevada el Factor Cervical está afectado 4 veces más. Tratados estos 121 casos con bromocriptina 79 corrigieron el defecto cervical y el test post-coito (65.2%), gestaron 53 de los 121 pacientes con Factor Cervical alterado (43.8%) y de estos 53 embarazos 47 (88.6%) habían normalizado previamente el Factor Cervical con el tratamiento. (Publicado en Obstetricia y Ginecología vol. 33 N° 4).

De 40 hombres, de matrimonios estériles, con alteración en los valores de PRL, 36 tuvieron hiperprolactinemia y 4 hipoprolactinemia, de los 36 con hiperprolactinemia observamos que 8 tenían hipotrofia testicular y signo indirectos de hipogonadismo (22.2%); relación inversa PRL-Testosterona en otros 8 pacientes (22.2%); trastornos en la espermatogénesis en 34 (94.4%); pero el 64.7% de estos 34 casos presentaron concomitantemente patología asociada que también pudo contribuir al desorden espermático. En 4 pacientes que recibieron Bromocriptina como único tratamiento conseguimos franca mejoría de la calidad espermática. Se constató una disminución importante de la libido en el 26.0% de los pacientes, impotencia coeundi en el 4.3% y eyaculación precoz en 15 de los 36 sujetos hiperprolactinémicos (41.6%).

REFERENCIAS

- 1.—Alessandrescu D., and Coculescu M.: Children born by mothers treated with bromocriptine throughout gestational period. *Acta Endocrinol (Copenh.)* 103, suppl 256-269, 1983.
- 2.—Amos W.L.: Successful treatment of infertility with bromocriptine mesylate after failure of clomiphene in anovulatory patients, *Adv. in Ther* 1: 3434-348, 1948.
- 3.—Ascenzo Cabello J.: Hiperprolactinemia y factor cervical, *Symposium sobre Hiperprolactinemia. Lima, Perú, 1979.*
- 4.—Ascenzo Cabello J.: Esterilidad e Hiperprolactinemia, *GineDips: XIV N° 2: 79-94, 1983.*
- 5.—Ben-David M., and Schenker J.G.: Transient hyperprolactinemia: A correctable cause of idiopathic female infertility, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 57: 442-444, 1983.

- 6.—Board J.A., Storlazzi E., and Scheider V.: Nocturnal prolactin levels in infertility. *Fertil Steril* 36: 720-724, 1981.
- 7.—Campagnoli C., Belforte L., Massara F., Peris C., and Molinatti G.M.: Partial remission of hyperprolactinemic amenorrhea after bromocriptine-induced pregnancy. *J. Endocrinol. Invest* 4: 85-91, 1981.
- 8.—Corenblum B., and Taylor P.J.: A rationale for the use of bromocriptine in patients with amenorrhea and normoprolactinemia. *Fertil Steril* 34: 239-241, 1980.
- 9.—Cowden E.A., and Thomson J.A.: Resolution of hyperprolactinemia after bromocriptine-induced pregnancy, *Lancet* 1: 613, 1979.
- 10.—Coyotupa J.: *Symposium sobre Hiperprolactinemia* p. 3 Lima, Perú, 1979.
- 11.—Chang R., Jeffrey: Nineteenth annual postgraduate course, The American Fertility Society, IV, 9: 27 y 28: 14, 1986.
- 12.—Del Pozo E., Wyss H., Tolis G. et al.: Prolactin and deficient luteal function. *Obstet. Gynecol.* 53: 282-286, 1979.
- 13.—De Vane G.W. and Guzick D.S.: Bromocriptine therapy in normoprolactinemic women with unexplained infertility and galactorrhea.
- 14.—Edwards, C.R.W., and Jeffcoate W.J. in *Pharmacological and Clinical Aspects of Bromocriptine* (Proc. Symp. R. Coll. Phys.): p. 43, London, 1977.
- 15.—El-Mahgiup S.: Galactorrhea and the defective luteal phase of the menstrual cycle. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 16: 124, 1978.
- 16.—Ganog W.F.: *Review of Medical Physiology*, ed. 10. Los Altos, California, Lange Medical Publications, 1981, 340-342.
- 17.—Gemell C. and Wang C.F.: Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma. *Fertil Steril* 31: 363-372, 1979.
- 18.—Goodman and Gilman's: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed. 6 New York, Macmillan, p. 1380-1383, 1980.
- 19.—Guitelman A., Abalovich M.: Bromocriptine: su utilidad en el diagnóstico y tratamiento de la hiperprolactinemia y otras endocrinopatías: *Neuroendocrinología Latinoamericana* Vol. 1. Nº 2: 55-62, 1984.
- 20.—Guitelman A.: *Cirugía de la hipófisis y fertilidad en hiperprolactinemia y reproducción*, Editada por Ruiz-Velasco V., México D.F. Sandoz de México, p. 129, 1982.
- 21.—Hammond C.B.: Bromocriptine mesylate in hyperprolactinemic infertility. A review; *Advances in therapy* Vol. 1 Nº 4: 285-298, 1984.
- 22.—Lenton E.A., Sobowak O.S., and Cooke I.D.: Prolactin concentrations in ovulatory but infertility women: Treatment with bromocriptine *Br. Med.* 2: 1179-1181, 1977.
- 23.—Molitch M.E.: Pregnancy and the hyperprolactinemic woman *N. Engl. J. Med.* 312: 1364-1370, 1985.
- 24.—Nikolies K., Mason A.J., Azonyi E. et al.: A prolactin inhibiting factor without the precursor for human gonadotropin releasing hormone. *Nature* 316: 511-517, 1985.
- 25.—Ordás J., López-Salvá A., Gozalo M.I., Gonzáles-Gancedo P. y Alfonso J.M.: Prolactinomas: Un problema diagnóstico: *Sandorama* 1: 23-29, 1985.
- 26.—Peillon F., Vincens M., Cesselin F, et al.: Exaggerated prolactin response of thyrotropin-releasing hormone in women with anovulatory cycles: Possible role of endogenous estrogens and effect of bromocriptine, *Fertil Steril* 37: 530-535, 1982.
- 27.—Quigley M.E., Rakoff J.S., and Yen S.S.C.: Increased luteinizing hormone sensitivity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*; 52: 231-234, 1980.
- 28.—Rjosk H.K., Werder K. von; Schwangerschaft und Wochenbett nach behandelter hyperprolaktinämie. *Gynäkologe* 15: 22-29, 1982.
- 29.—Ruiz-Velasco V. y Tolis G.: Pregnancy in hyperprolactinemic women. *Fertil Steril* 41: 793-805, 1984.
- 30.—Schally A.V., Redding T.W., Arimura R.A., Dupont A., and Linthicum G.L.: Isolation of gamma-aminobutyric acid from pig hypothalamus and demonstration of its prolactin releaseinhibiting (PIF) activity, in vivo and in vitro. *Endocrinology* 100: 687, 1977.
- 31.—Schiebinger R.J., Chrousos G.P., Cutler G.B. jr, et al.: The effect of serum prolactin on plasma adrenal androgens and the production and metabolic clearance rate of dehydroepiandrosterone sulfate in normal and hyperprolactinemic subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metb.*; 62: 202-209, 1986.
- 32.—Seppälä M., Hirvonen E., and Rauta T.: Bromocriptine treatment of secondary amenorrhea. *Lancet* 1: 1154-1156, 1976.
- 33.—Suginami H., Hamada K., Yono K., et al.: Ovulation induction with Bromocriptine in normoprolactinemic anovulatory women. *J. Clin. Endocrinol. Metb.* 62: 899, 1986.
- 34.—Thorner M.O., Schran H.F., Evans W.S., et al.: A broad spectrum of prolactin suppression by bromocriptine in hyperprolactinemic women: A study of serum prolactin and bromocriptine. *J. Clin. Endocrinol. Metb.* 50: 1026-1033, 1980.
- 35.—Tudkolj I., Braun P., and Krupp P.: Surveillance of bromocriptine in pregnancy. *J.A., M.A.*, 247: 1589-1591, 1982.
- 36.—Vance M.L., Evans W.S., and Thorner M.O.: Bromocriptine. *Ann. Intern Med.* 100: 78-91, 1984.
- 37.—Zárate A., Canales E., Alger M., and Forbach G.: The effect of pregnancy and lactation on pituitary prolactin producing tumors, *Acta Endocrinol (Copenh)* 92: 407, 1979.