

11217



*Universidad Nacional
Autónoma de México*

*Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores*

*ESTIMULACION DE LA LACTANCIA
CON METOCLOPRAMIDA.*

TESIS DE POSTGRADO

*Que para obtener el Título de
Especialista en Ginecología y Obstetricia
Presenta*

Dra. Yolanda Ayala González

Coordinador: Dr. Jorge Juárez Vázquez

Fecha: Diciembre de 1984

Hospital Dr. Darío Fernández F.

I. S. S. S. T.

**ESTE CON
VALIA DE ORIGEN**





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

C O N T E N I D O

INTRODUCCION

HISTORIA

OBJETIVOS

GENERALIDADES

MATERIAL Y METODOS

RESULTADOS

DISCUSION

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

I N T R O D U C C I O N

A pesar de los datos más convincentes de que el "pecho es mejor". La alimentación al seno materno ha ido disminuyendo gradualmente durante los últimos 50 años. Motivos para esta tendencia es el cambio de papel de la mujer en la sociedad, los avisos del comercio que incitan al uso de biberones con fórmula, la apatía e información inadecuada de los profesionales de la salud que contribuyen a desprestigiar una función humana, esencialmente fisiológica y la idea de que la alimentación con biberón es "moderna y científica".

En la actualidad sigue siendo evidente, que la alimentación al seno materno es con mucho el tipo más conveniente y seguro para nutrir al recién nacido y al lactante menor; por lo tanto la leche materna es el alimento ideal en especial durante los primeros 6 meses de vida.

El obstetra debe prescribir a la madre una dieta adecuada, así como el equilibrio necesario entre la actividad y el descanso durante el período prenatal y de lactancia, sin olvidar la atención educacional y psicológica referente al hecho de alimentar a su hijo; hacer notar a la madre que al amamantar a su hijo le provee de un alimento completo, bacteriológicamente estéril, equilibrado, digestible, con un gran contenido de anticuerpos que protegen al recién nacido contra las infecciones; otras ventajas de orden práctico que habrá de explicar es la disponibilidad de una leche que siempre esté a la temperatura ideal y que además eliminará cálculos y procedimientos

para preparar fórmulas. La educación no es completa sin una breve exposición hecha al padre, cuyo consejo sobre lactancia materna muchas veces resulta esencial. Un padre, puede estar influido por mitos acerca de los efectos de la lactancia en las mamas, preocupaciones de la lactancia en público, preguntas acerca de la misma, prácticas sexuales o celos de la criatura. (12).

Por otra parte, el amamantamiento representa grandes ventajas para la madre: Se ha observado que la lactancia favorece la involución uterina postparto, así como las relaciones psicosfectivas entre la madre y su hijo. (15, 21).

En cuanto al aspecto económico, tópico que juega un papel importante hoy en día, también tiene una relación hasta cierto punto directa con la alimentación del lactante, ya que en grandes grupos de población, en la dinámica de la economía familiar el gasto semanal o mensual que se eroga para la alimentación artificial del lactante, es un factor que no en pocas ocasiones la desequilibra en forma importante.

Los motivos médicos que pudieran hacer que una madre evitara alimentar al seno al bebé, son relativamente pocos. Aunque muchas madres no pueden amamantar a sus hijos porque su lactancia no se establece o cesa demasiado pronto, la mayor parte de las madres que no amamantan a sus hijos lo hacen porque no quieren, más que basándose en una contraindicación médica.

HISTORIA

Facilitar la lactancia materna, es la obtención de información oral acerca del procedimiento de amamantar a sus hijos. Tal fenómeno se observa en las sociedades tradicionales en las cuales los sortilegios, las hierbas medicinales u otros procedimientos empíricos (beber cerveza, stole de masa, th  de semilla de lechuga, aplicación de lanolina en glándulas mamarias, etc.) son empleados como agentes galactogogos.

Algunos médicos utilizan el Lactoglandin, que contiene extracto de placenta, mama fresca y vitamina B₁ que actúa estimulando los ascini de la glándula mamaria.

En realidad, estos hechos tienen su razón de ser, porque brindan a la madre novicia la seguridad emocional y combaten el estado de incertidumbre y ansiedad previo a la lactancia.

OBJETIVOS

- 1.- Establecer el efecto estimulador de la METOCLOPRAMIDA sobre la lactancia al aumentar los niveles séricos de prolactina materna.
- 2.- Contar en la práctica clínica con un medicamento que estimule la lactogénesis y lactopoyesis, conocer su mecanismo de acción y efectos colaterales.

GENERALIDADES

DESARROLLO MAMARIO: El desarrollo mamogénico se divide en 3 etapas:

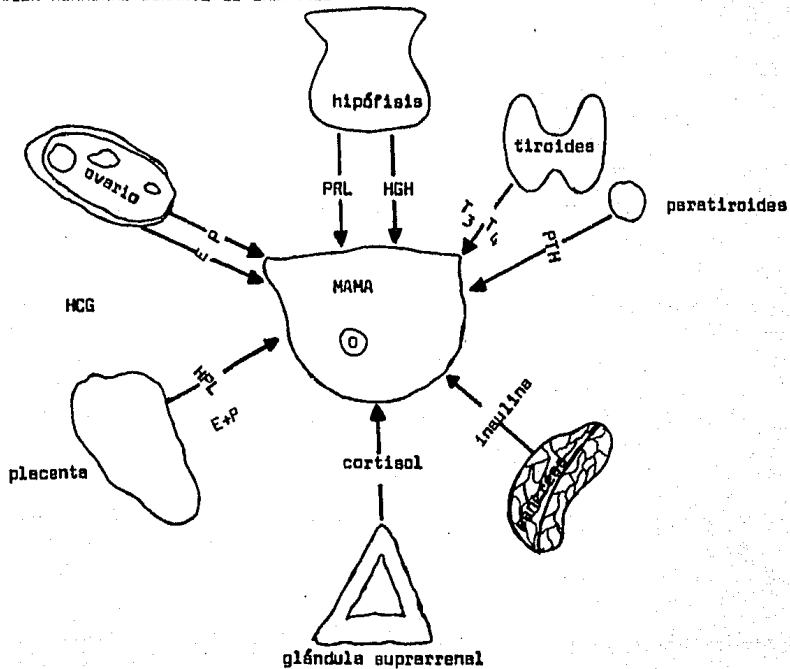
I.- Desarrollo Embrionario: Durante la época embrionaria, hacia el segundo mes de gestación aparece un esbozo primitivo de la mama formándose un mamelón epidérmico y es independiente de toda acción hormonal. Hacia el 4o. mes se marca una diferenciación sexual entre el varón y la hembra; en la hembra la mama se desarrolla en forma de esbozo femenino por acción de los estrógenos placentarios y de la suprarrenal fetal. (2).

II.- Desarrollo Puberal: Al llegar la pubertad, la mama infantil se convierte en mama femenina. Los factores endócrinos que estimulan el crecimiento son: el ovario cuya secreción más importante son los estrógenos, la hipófisis segrega la hormona de crecimiento (somatotropina) y la prolactina que se segrega durante el ciclo en cantidades oscilantes alcanzando dos picos muy similares a los de los estrógenos

III.- Cambios Gravídicos: En donde se observa crecimiento del componente ductal y de los acinos, así como desarrollo de la diferenciación lobulillar-alveolar de la mama. En el curso de la lactancia aumentan los alveolos mamaricos con presencia de nódulos hiperplásicos, y en los alveolos y conductos se aprecian nódulos de grasa y dilatación de las luces. (1, 2).

Esto es atribuible a los estrógenos y progesterona de procedencia placentaria, al lactógeno placentario, factores tiroideos e hipofisarios. Entre los factores hipofisarios debe mencionarse la

INTERACCION HORMONAL DURANTE EL EMBARAZO



la acción de la prolactina cuya concentración en sangre aumenta progresivamente durante la gestación; los primeros valores significativamente elevados aparecen a la 8a. semana de gestación y alcanza su nivel máximo en el momento del parto (200 ng/ml) y posteriormente desciende en forma rápida. Este aumento en los niveles de prolactina, es aproximadamente de 20 a 25 veces más en relación con el nivel normal fuera de la gestación.

El hecho de que durante la gestación no exista secreción láctea a pesar de la gran cantidad de prolactina circulante, se explica por el efecto inhibitorio periférico de los estrógenos y progesterona; los primeros al actuar en los ascinos bloqueando en sus células galactoféricas los receptores de la PRL, de manera que esta hormona es incapaz de originar secreción láctea en estas condiciones y la segunda, probablemente impidiendo la síntesis de lactoproteínas. (1).

FISIOLOGIA DE LA LACTANCIA:

Durante el embarazo, se reúnen las condiciones hormonales que son necesarias como un paso previo a la lactancia: Aumento en los niveles circulantes de estrógenos, progesterona, prolactina y lactógeno placentario, los cuales alcanzan su nivel máximo al término de la gestación. Con la expulsión de la placenta se produce una caída brusca en la concentración sanguínea de estas hormonas lo que aunado al estímulo del pezón producido por el Recién Nacido al iniciarse el amamantamiento conducirá finalmente a la síntesis y secreción de leche. El mantenimiento de la secreción láctea, se va a ver favorecido por la succión del pezón, que desencadena un reflejo me-

dular que al llegar al hipotálamo pone en marcha los mecanismos neuroendocrinos que provocan la liberación de prolactina. Cumplida su función, la adenohipófisis tarda aproximadamente 3 horas en estar en condiciones de volver a producir prolactina, lo que se puede relacionar con los intervalos de amamentamiento. (1, 2, 21).

También se produce un aumento en la secreción de oxitocina por un reflejo neurohormonal, la oxitocina actúa a nivel de las fibras musculares lisas que se encuentran en torno a los alveolos y conductos galactóforos, estimulando activamente la producción de leche. (1, 2, 21).

Así, el niño al mamar desencadena 2 reflejos simultáneos:

- 1.- Reflejo de mantenimiento de secreción láctea o reflejo de la lactopoyesis y
- 2.- Reflejo de la eyección o de la contracción de la mama.

Los estímulos sensoriales también activan la vía medular refleja de la oxitocina, lo que explica porque hay salida de leche cuando la madre oye el llanto del niño. (2).

Los reflejos cruzados entre el útero y la mama son efectores ambos de la oxitocina; La presión intramamaria desencadenada por la contracción de las células mioepiteliales de la mama es paralela a la contracción uterina. Lo que explica, el que algunas mujeres en el acmé de la contracción uterina expulsan unas gotas de calostro y también el que al mamar el niño después del parto se produzcan espasmos del útero con dolores de " entuerto". (2, 21.).

La lactación, depende en gran parte de factores psíquicos, es bien conocido que un disgusto puede " cortar la leche" y a veces

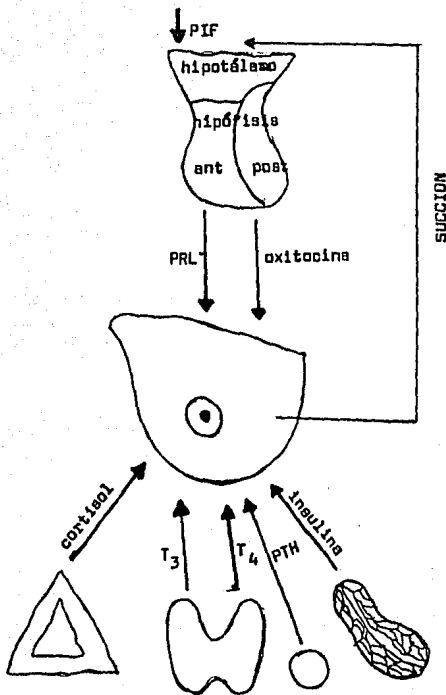
la preocupación de no poder lactar inhibe totalmente la función de la mama por otra parte perfectamente constituida. También, todas aquellas afecciones que alteren la función de la placenta tales como la gestosis, las retenciones placentarias al no establecer una bruga y absoluta desaparición del tejido placentario funcional, pueden influir desfavorablemente en la puesta en marcha de la lactación (1, 2, 16, 21).

La secreción láctea es un fenómeno dinámico y complejo en donde la Prolactina desempeña el papel más importante.

La prolactina, es una hormona polipeptídica de 198 aminoácidos que se produce en las células lactotrofas de la hipófisis anterior; se secreta por pulsos, teniendo fluctuaciones en el día y siendo sus niveles máximos durante el sueño, en la 2a. fase del ciclo menstrual, con otro ascenso preovulatorio. La vida media de la hormona es de 15 a 20 minutos y a través de la circulación ejerce su efecto en diversos órganos blancos: glándula mamaria, ovario, suprarrenales, etc. actuando sobre los receptores de la membrana celular - siendo su capacidad de fijación proporcional a los niveles hormonales. (5).

El efecto primario de la prolactina se ejerce sobre el alveolo mamario en donde se acopla con los receptores específicos localizados en la membrana de las células epiteliales y de esta manera desencadena los cambios bioquímicos que determinan finalmente la producción de leche.

La prolactina prepara a la glándula mamaria para la lactancia y lactogénesis, pero coadyuvan con acciones e interacciones varia -



▪ INTERACCION HORMONAL DURANTE LA LACTANCIA ▪

das: Esteroides sexuales, cortisol, insulina, hormona de crecimiento, hormona tiroidea, paratohormona, lactógeno placentario. (21). FIG I

La regulación de la secreción de prolactina está bajo control tónico, principalmente inhibitorio por el hipotálamo a través del neurotransmisor DOPAMINA, que se considera hasta el momento como el factor inhibitorio de la prolactina (PIF), que se controla por niveles de catecolaminas. Un descenso en las catecolaminas se acompaña por un descenso en el PIF y la liberación de prolactina. El PIF, se transporta a través de la circulación portal del tallo hipofisario a la adenohipófisis donde estimula la secreción de prolactina. Los niveles aumentados de dopamina en el hipotálamo van seguidos de un efecto opuesto, en el cual se produce un aumento del PIF y menor secreción de prolactina.

Las fenotiscinas, reserpina, alfa metil dopa mediante su acción inhibitoria de catecolaminas aumentan la secreción de prolactina. Otras sustancias que tienen acción liberadora de prolactina son: TRH, serotonina, noradrenalina, estrógenos; algunas situaciones que pueden elevar los niveles de prolactina: la hipoglicemia severa, la actividad física, las relaciones sexuales, la manipulación de la mama, stress, intervenciones quirúrgicas. (2, 3, 15, 21).

La prolactina, puede encontrarse también en el líquido cefalorraquídeo, en el líquido amniótico probablemente originado en las células deciduales con niveles máximos entre las 22 y 26 semanas de gestación. No se conoce el papel fisiológico de la prolactina en el líquido amniótico; hay evidencias para una posible acción osmorreguladora y una muy controvertida posibilidad de participación en la -

madurez fetal. (3, 13, 21).

La función fundamental de la prolactina es la iniciación y mantenimiento de la lactancia, participa en la esteroidogénesis gonadal otros autores le han atribuido, que facilita la acción de la aldosterona a nivel del tubulo distal. (2,5,13, 15, 21).

ESTIMULACION DE LA LACTANCIA:

El descubrimiento de drogas que actúan directamente sobre el sistema neuroendócrino aumentando la producción de prolactina, ha permitido explorar su utilidad en un intento de estimular farmacológicamente la producción de leche.

Recientemente se ha demostrado, que la METOCLOPRAMIDA (2 metoxy-5-cloroprocainamida) produce liberación de prolactina rápida y sostenida en el humano. (1, 2, 4, 7, 15, 20, 21).

La Metoclopramida, es una droga investigada en los Estados Unidos y que fué introducida como agente terapéutico en Europa por Justin Besacon en 1964; ha sido utilizada como antiémético, estimulador del músculo liso del tracto gastrointestinal alto por un mecanismo desconocido, probablemente por potenciación de la acetil colina o inhibición de las neuronas motoras. (10).

Como se menciona anteriormente, la administración de metoclopramida produce liberación de prolactina; el mecanismo de tal acción aunque todavía no está bien delucidado, es probablemente antidopamínérgico, esto es, por bloqueo de los receptores de dopamina en la eminencia media del hipotálamo y a nivel hipofisario, bloqueando la secreción del factor inhibidor de la prolactina. (5, 10).

Estudios previos, en pecientes tratados con 500 mgr de L-dopa

se observó inhibición del aumento de prolactina inducido por la metoclopramida, con lo cual se confirma la posibilidad de que la metoclopramida actúa por inhibición mediada por la dopamina hipotálmica. Teóricamente la metoclopramida puede también actuar sobre la glándula pituitaria al liberar prolactina por estimulación endógena de TRH. (18).

Se ha demostrado que la metoclopramida inhibe los receptores de la dopamina en el corazón, vasos sanguíneos, intestino y quimiorreceptores medulares. (8).

Recientemente, Fang y Shian, sugieren que la metoclopramida puede también actuar por vía de un mecanismo serotoninérgico; basándose en la observación de que la liberación de prolactina en respuesta a la succión es mediada neurológicamente, sugiriendo que el neurotransmisor es la serotonina. Sin embargo, los datos presentados muestran que la metoclopramida es más potente liberador de prolactina que la estimulación del pezón y por lo tanto la propiedad de antagonista de dopamina es más importante en la liberación de prolactina que el mecanismo serotoninérgico propuesto por Fang y Shian. (9).

La metoclopramida, generalmente es libre de efectos colaterales, aunque ocasionalmente se ha reportado que la administración del medicamento por períodos largos de tiempo produce efectos secundarios de naturaleza extrapiramidal, como la enfermedad de Parkinson que incluye lesión del ganglio basal asociado con deficiencia de dopamina; hipertensión arterial transitoria cuando se administra en altas dosis; M. Shaklai y otros han reportado la presencia de arritmias cardíacas durante la administración de metoclopramida. (4, 8, 10, 11, 17).

MATERIAL Y METODOS

Se estudió un grupo de 15 pacientes en el lapso comprendido del 2 de octubre de 1984 al 16 de noviembre de 1984, con edad entre 20 y 35 años, las cuales cursaban con embarazo de 38 a 40 semanas de gestación, el que fué interrumpido por vía abdominal por diversas causas.

Se excluyeron del estudio a aquellas pacientes con antecedentes de alteraciones menstruales, endocrinopatías: hipertiroidismo, hipotiroidismo, Síndrome de Cushing, displasias mamarias, prolactinomas, etc.; o que hallan recibido medicamentos que alteren los niveles de prolactina (alfa metil dopa, reserpina, fenotiacinas, etc).

Durante el puerperio y tiempo de estudio de estas pacientes no se les permitió manipulación mamaria o succión del pezón.

Se les tomarón muestras de sangre venosa en el momento del alumbramiento, para determinar niveles de prolactina basal (dos muestras con intervalo de 5 minutos). Después se les administraron 10 mg de metoclopramida V.O. cada 8 hrs durante 48 horas, tomando muestras de sangre a partir de las 24 horas de administrado el medicamento, cada 12 horas y dos muestras cada vez con intervalo de 15 minutos, para cuantificar niveles de prolactina sérica. Simultáneamente con cada muestra se determinaron niveles de cortisol sérico. La prolactina se cuantificó por técnica de radioinmunoanálisis y se valoró tiempo de respuesta lactacional. Se estudió un grupo control de 15 pacientes, en el cual se determinaron los mismos parámetros.

RESULTADOS

Los niveles de Prolactina basal, fueron elevados en todas las pacientes estudiadas.

A las pacientes a las que se les administró 10 mg cada 8 horas de Metoclopramida durante 48 horas, presentaron un incremento rápido y sostenido en los niveles de prolactina sérica alrededor de 2 a 3 veces por encima de los niveles basales, en comparación con el grupo control. GRAFICA I y II.

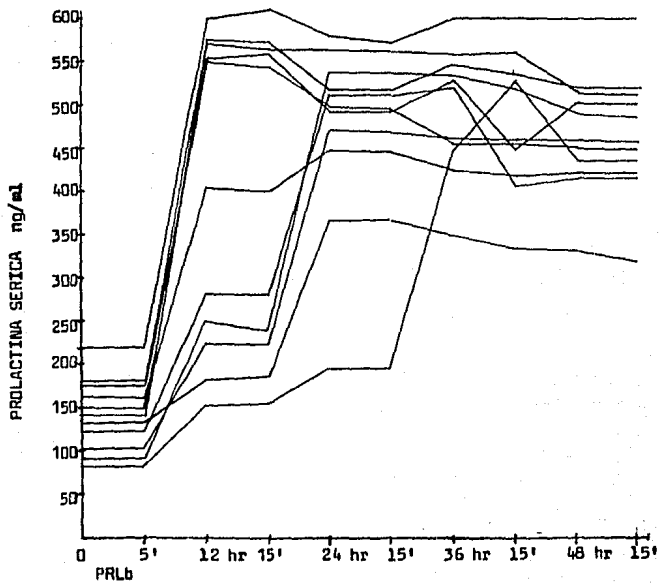
La elevación de las concentraciones de prolactina en el suero materno, no puede relacionarse con el stress, (condición asociada con la intervención quirúrgica, punción venosa) ya que los niveles de cortisol se mantuvieron dentro de límites normales.

El nivel sérico inicial de prolactina, la edad de la paciente y edad gestacional no tuvo correlación con la respuesta lactacional; tanto en el grupo estudiado como en el grupo control. CUADRO I y II.

Como se muestra en la GRAFICA III y IV, las pacientes a las que se les administró Metoclopramida presentaron secreción láctea dentro de las primeras 8 a 36 horas después de la administración del medicamento; en comparación con las pacientes del grupo control, en donde la secreción láctea se presentó a las 24 - 96 horas del puerperio.

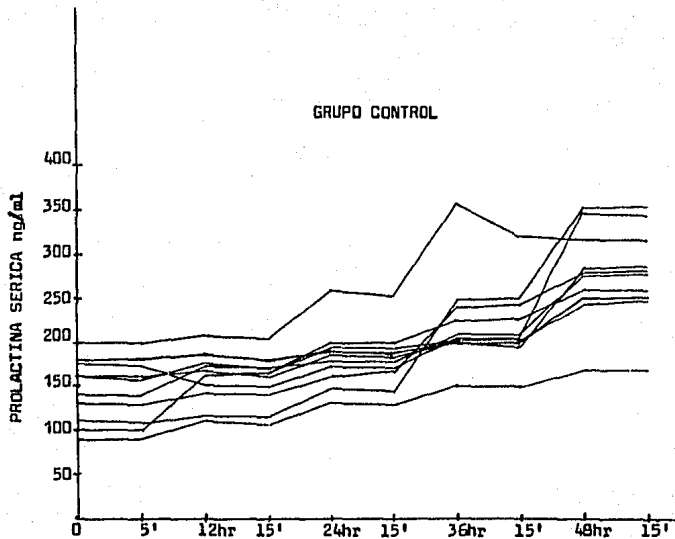
También se observó que la lactogénesis se presenta más rápidamente en multigestas que en primigestas.

No hubo efectos secundarios relacionados con el tratamiento con Metoclopramida, durante el tiempo de estudio.



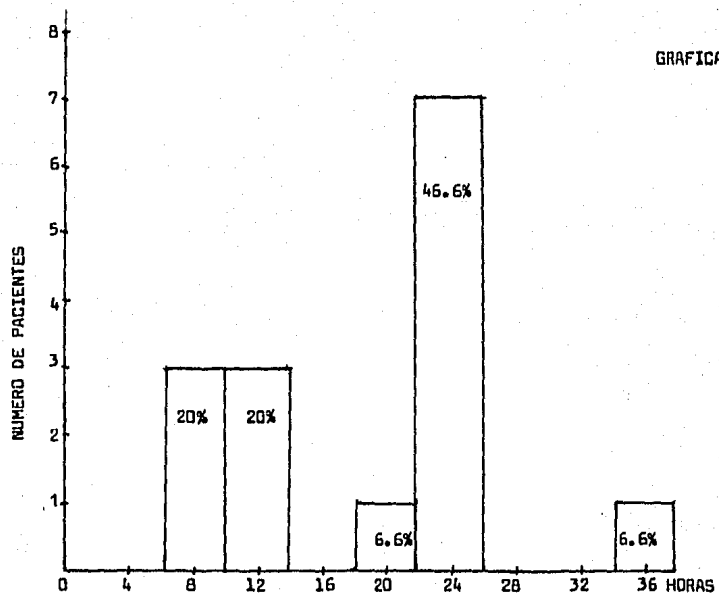
GRUPO ESTUDIADO CON METOCLOPRAMIDA

GRAFICA 1.



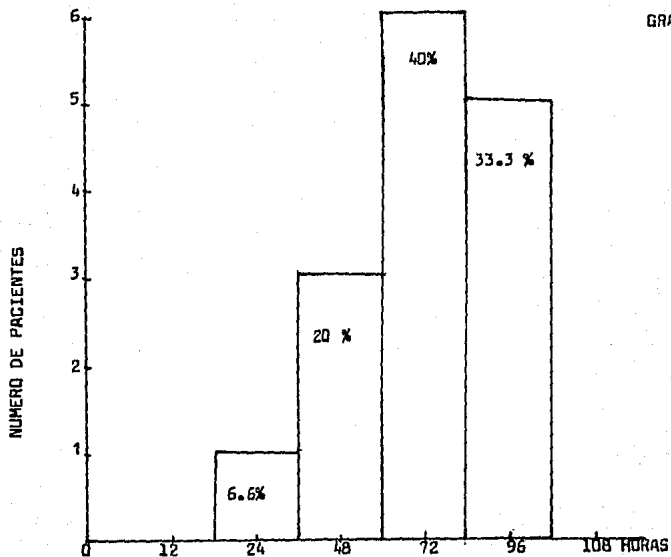
GRAFICA II

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
 DIVISION DE LA INVESTIGACION



GRAFICA III

■ TIEMPO DE RESPUESTA LACTACIONAL EN PACIENTES TRATADAS CON METOCLOPRAMIDA ■



" TIEMPO DE RESPUESTA LACTACIONAL EN EL GRUPO CONTROL "

CUADRO No. I

No de Paciente	Edad	Semanas de Gestación	PRL Basal ng / ml	Tiempo de Inicio de Lactación
1	30 años	39.1	130 ng	24 horas
2	29	38	150	12
3	25	38.2	140	12
4	28	40	160	24
5	32	38.1	220	8
6	22	40	100	36
7	33	39.5	180	8
8	26	38.3	90	24
9	30	40	120	24
10	35	40.4	80	36
11	34	38.5	175	24
12	21	40	110	8
13	27	38	158	12
14	28	39.6	150	20
15	24	38.4	130	24

GRUPO ESTUDIADO CON METOCLOPRAMIDA.

CUADRO No. II

No de Paciente	Edad	Semanas de Gestación	PRL Basal ng / ml	Tiempo de Inicio de Lactación.
1	20 años	40	200 ng	96 horas
2	32	38	179.5	48
3	28	39.6	110	72
4	26	40	90	96
5	31	38.5	174	48
6	25	39.4	130	72
7	28	40	160	96
8	33	39	140	72
9	22	40	100	96
10	23	39.3	160	72
11	27	40	120	72
12	34	40	80	24
13	24	39.5	150	48
14	35	38.6	100	96
15	21	39.2	120	72

GRUPO CONTROL.

D I S C U S I O N

Se ha reportado, que el principal mecanismo de regulación de la Prolactina es una vía inhibitoria mediada por la secreción hipotálamica de dopamina dentro del sistema portal; está conclusión ha sido documentada por muchos estudios en el hombre y en animales de experimentación manejados con drogas agonistas y antagonistas de la dopamina. (1, 2, 3, 9, 16).

Entre las recientes clases de drogas, la METOCLOPRAMIDA ha sido claramente reportada como un bloqueador de los receptores de la dopamina en el sistema nervioso central, ya que probablemente inhibe la secreción del PIF (Factor Inhibidor de la Prolactina) produciéndose una liberación aumentada de prolactina. (1, 5, 6, 8, 9, 12, 14)

En nuestro estudio, se muestra que la METOCLOPRAMIDA es un potente estimulador de la liberación de prolactina en mujeres puerperas en las cuales se observó una respuesta lactacional más breve. Esta observación, es confirmada por resultados previos de otros autores, los que informaron que la administración oral de METOCLOPRAMIDA administrada a mujeres en diferentes edades de la gestación o en el puerperio induce a una elevación de las concentraciones séricas de prolactina por 40 minutos y sostenida por un mínimo de 6 horas. (10).

Timala y etal, han reportado que la METOCLOPRAMIDA administrada a las madres antes de la cesárea electiva no tuvo efecto en la concentración sérica de prolactina fetal perinatal, lo que sugiere una incapacidad de la METOCLOPRAMIDA para cruzar la barrera placentaria.

taría o que durante la vida intrauterina el control dopaminérgico de la secreción de prolactina no es completamente activo, indicado por una falta de respuesta de la prolactina a la metoclopramida. Ambas hipótesis faltan de ser probadas. (12, 18).

Estudios previos, indican que la METOCLOPRAMIDA además de producir la elevación sérica de la prolactina, también produce un pequeño incremento de la TSH sérica y una depresión leve de los niveles séricos de hormona de crecimiento, LH y FSH. Estos descubrimientos apoyan la hipótesis de que la secreción cíclica de LH es perturbada por niveles elevados de prolactina. La hiperprolactinemia, puede ambién alterar la función ovárica y causar anormalidades menstruales, estos síntomas son reversibles al suspender el medicamento, (3, 14, 18, 20).

CONCLUSIONES

- 1.- Aquellas mujeres puerperas con producción inadecuada de leche, pueden ser deficientes en prolactina, principal mediador hormonal de la secreción láctea.
- 2.- La METOCLOPRAMIDA, es un antagonista dopaminérgico, que bloquea la secreción del PIF en el hipotálamo, produciendo un aumento en las concentraciones séricas de prolactina.
- 3.- La METOCLOPRAMIDA, estimula la secreción de prolactina, y como se indica en este estudio puede aumentar la producción de leche y abreviar el período de tiempo de respuesta lactacional en pacientes puerperas.
- 4.- Ofrece la ventaja, de la administración oral a dosis de 10 mg cada 8 horas, produce un largo y sostenido incremento en la prolactina sérica estimulando la secreción láctea.
- 5.- En pacientes tratadas con METOCLOPRAMIDA, puede producirse un retraso en la presentación de la menstruación y ovulación por una fase lútea insuficiente causada por la hiperprolactinemia sostenida.
- 6.- El riesgo de efectos secundarios serios, parece ser insignificante, para la mujer cuya provisión de leche es inadecuada.

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

- 1.- Beck, Taylor. OBSTETRICIA. ED. Interamericana, 9a. Edición. Pag 207 - 212.
- 2.- Botella Lusla José. TRATADO DE GINECOLOGIA. Tomo I Fisiología Femina. Ed. Científico Médica, 13a. edición. Pag. 567 - 80.
- 3.- Bowes, Warson. SUPRESION DE LA LACTANCIA. Clínicas Obstetricas y Ginecológicas. Vol. 4, 1980.
- 4.- Fang, S. Victor. Shian Lee. A SEROTONERGIC MECHANISM OF THE PRO-LACTIN*STIMULATING ACTION OF METOCLOPRAMIDE. Endocrinology, Vol 108 No. 5, Octubre, 1980.
- 5.- Healy, L. David. SUSTAINED ELEVATION OF SERUM PROLACTIN BY METOCLOPRAMIDE: A CLINICAL MODEL OF IDEOPATHIC HYPERPROLACTINEMIA. J. Clinical Endocrinology and Metabolism. Vol. 46, No. 5, 1978.
- 6.- Hershman, Jeromen. RELACION DOSIS RESPUESTA ENTRE MEJORIA DE LACTANCIA Y METOCLOPRAMIDA. Lancet, Vol. 1, Pag. 1175-77. 1981.
- 7.- Kanaris, Christos. Messinis, I. EFFECT OF METOCLOPRAMIDE ON MATERNAL AND FETAL PROLACTIN SECRETION DURING LABOR. Obstetric and Gynecology. Vol 60, No. 6, 1982.
- 8.- Lazarus, Judd. SECRECION DE PROLACTINA POR METOCLOPRAMIDA. J. Clinical Endocrinology and Metabolism. Vol. 43 No 2, 1977.
- 9.- Martin, R.H. METOCLOPRAMIDE CHALLENGE: A MEASURE OF HUMAN LACTOTROPH ACTIVITY. Obstetrics and Gynecology. Vol. 62 No 6, 1983.
- 10.- McCallum, W. Richard. METOCLOPRAMIDE STIMULATES PROLACTIN SECRETION IN MAN. J. CLINICAL Endocrinology. Vol. 42 No. 4, 1974.

- 11.- McNeilly, A.S. METOCLOPRAMIDE AND PROLACTIN. *British Medical Journal*. Vol. 77 No. 6, 1983.
- 12.- Neifert, R. Marianne. REGRESO A LA LACTANCIA MATERNA. *Clinicas Obstetricas y Ginecológicas*. Vol. 4, 1980.
- 13.- Robuschi, R. Emanuele. EFFECT OF METOCLOPRAMIDE ON MATERNAL AND FETAL HIPERPROLACTINEMIA. *J. Endocrinal Invest.* Vol. 6 No. 107
- 14.- Rodríguez, D. María. REDUCED DOPAMINERGIC INHIBITION OF THYRO - TROPHIN RELEASE IN STATES OF PHYSIOLOGICAL HYPERPROLACTINEMIA. *Clinical Endocrinology*, Vol. 17, 1982.
- 15.- Romeo, Rodríguez S. NUEVA GUIA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DEL PACIENTE PEDIATRICO. 9a. Ed. México 1977.
- 16.- Romney, S.L. CUIDADO INTEGRAL DE LA MUJER. Ed. Interamericana.
- 17.- Sheridan, R. Carol. TRANSIENT HYPERTENSION AFTER HIGH DOSES OF METOCLOPRAMIDE. *The New England Journal of Medicine*, Vol 94, 1982
- 18.- Sowers, R. James. COMPARISON OF METOCLOPRAMIDE WITH OTHER DYNAMIC TEST OF PROLACTIN SECRETION. *Journal Clinical Endocrinology*. Vol 43 No. 3, 1976.
- 19.- Tomita, K. QUANTITATIVE COMPARISON BETWEEN BIOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL ACTIVITIES OF PROLACTIN DERIVED FROM HUMAN FETAL. *J. of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Vol. 55 No. 2, 1982.
- 20.- Takenori, S. CLINICAL AND ENDOCRINOLOGICAL ANALYSES OF PATIENTS WITH GALACTORRHEA AND MENSTRUAL DISORDERS DUE TO METOCLOPRAMIDE Vol. 47. No. 3 *J. Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1983.
- 21.- Zarate, Treviño A. GINECOLOGIA. Ed. Fco. Mendez Cervantes, 1982.