

11227  
201-23  
Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios Superiores



EFFECTO DE METOCLOPRAMIDA Y NOMIFENSIN  
EN HIPERPROLACTINEMIA Y/O AMENORREA Y  
GALACTORREA.

REALIZACION DE PRUEBAS DINAMICAS EN NUEVE  
PACIENTES Y REVISION BIBLIOGRAFICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
MEDICO INTERNISTA  
P R E S E N T A:

DRA. MARIA EUGENIA VARGAS CAMAÑO

Hospital General "Dr. Dario Fernández Fierro"  
Prof. del Curso: Dr. Manuel W. Orozco Romo  
Asesor: Dr. Luis Cuevas Lara

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1983



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.

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

CONTENIDO  
=====

	PAGINAS:
INTRODUCCION .....	1- 2
ANTECEDENTES:	
PROLACTIN: AISLAMIENTO, ESTRUCTURA Y CELULAS DE ORIGEN...	4- 8
CONTROL DE LA SECRECION DE PROLACTIN .....	10-16
NIVELES NORMALES DE PROLACTIN Y VARIACIONES CRONOBIOLOGI- CAS.....	17-18
RECEPTORES .....	19-20
PROLACTIN EN REPRODUCCION MASCULINA .....	21-22
PROLACTIN: REPRODUCCION FEMENINA Y EMBARAZO.....	23-25
PROLACTIN EN MEDICINA CLINICA .....	26-30
EFECTO DE METOCLOPRAMIDA Y NOMIFENSIN EN HIPERPROLACTINE- MIA Y/O AMENORREA-GALACTORREA	
MATERIAL Y METODOS.....	32-35
RESULTADOS.....	35-41
DISCUSION.....	41-42
CONCLUSIONES .....	42-43
ABREVIACIONES UTILIZADAS.....	44
BIBLIOGRAFIA .....	45-51
FIGURA 1.- NUCLEUS HIPOTALAMICOS.....	3
FIGURA 2.- RELACIONES ANATOMICAS DEL EJE HIPOTALAMO-HIPO- FISIS.....	5
FIGURA 3.- SISTEMA PORTA.....	6
FIGURA 4.- SISTEMA LIMBICO .....	7
FIGURA 5.- ACCION SUPRESORA DE LA SECRECION DE PROLACTIN.	31

I  
N  
T  
R  
O  
D  
U  
C  
I  
O  
N

Durante la última década, gracias a los importantes alcances en el aislamiento, la identificación y la síntesis de: la hormona liberadora de tirotrófina (TRH), hormonas liberadoras de gonadotrofinas (Gn-RH) y la hormona inhibidora de la liberación de somatotrofina u hormona de crecimiento (somatostatina), logrados por los grupos de R. Guillemin y A.V. Schally, se han abierto caminos completamente nuevos en neuroendocrinología clínica <sup>64</sup>.

Estas hormonas hipotalámicas se producen en los núcleos hipotalámicos (fundamentalmente hipotálamo medio basal y área hipotalámica anterior) <sup>1, 59, 115</sup>, Fig 1. El hipotálamo se encuentra en la base del cerebro, en posición posterior y superior al quiasma óptico, y está en relación con la eminencia media (que se localiza en la base del tercer ventrículo). Fig 2 a. En este sitio se origina el plexa mayor del sistema porta, y la barrera hematoencefálica es incompleta, ya que las áreas capilares exhiben fenestraciones endoteliales. Esta característica la hace susceptible de recibir directamente la acción de medicamentos que circulan en sangre (Fig. 2 b y 3).

El hipotálamo tiene conexiones con el sistema límbico (Fig. 4) regulando a través de sus estructuras funciones como apetito, sed, vigilia, sueño, emociones (como rabia e apatía), balance autonómico (presión arterial, frecuencia cardíaca, motilidad y secreción gastrointestinal, micción, dilatación pupilar) y liberación de hormonas hipofisarias a través del estímulo de hormonas hipotalámicas <sup>51</sup>.

Además de TRH, Gn-RH y somatostatina, existen probablemente otras hormonas liberadoras e inhibidoras. En el hipotálamo también existen otros péptidos como oxitocina, vasopresina, neurofisina, encefalinas, que constituyen el sistema neurosecretorio hipotálamo-neurohipofisial <sup>112</sup> (Fig 1 b). Junto a estos sistemas se encuentran los neurotransmisores clásicos, que incluyen catecolaminas, dopamina, noradrenalina, adrenalina 5-hidroxitriptamina, acetil-colina y ácido gamma-aminobutírico. <sup>59</sup> La dopamina, sobre todo, se localiza en cantidades considerables en el tracto tuberoinfundibular y se ha estudiado como inhibidor de la síntesis de prolactina <sup>114</sup>. Se --

han caracterizado además en hipotálamo: sustancia P, las ya mencionadas encefalinas y endorfinas y péptidos que inicialmente se conocieron como "pariféricos": angiotensina II, péptido intestinal vasoactivo (VIP), colecistoquinina.

Las hormonas y neurotransmisores hipotalámicos tienen receptores en hipófisis, la que se divide por sus características secretorias y ontológicas en: adenohipófisis (lobulo anterior, embriológicamente de células del epitelio bucal) y neurohipófisis (lóbulo posterior, embriológicamente originado del neuroectodermo). Fig 2 b.

Las hormonas secretadas por adenohipófisis son: hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteotrófica (LH), corticotrofina (ACTH), tirotrófina (TSH), hormona de crecimiento (somatotrofina, GH) y prolactina (PRL) (En adelante, nos referiremos a ella por las abreviaturas mencionadas, ya que son su denominación internacional.)

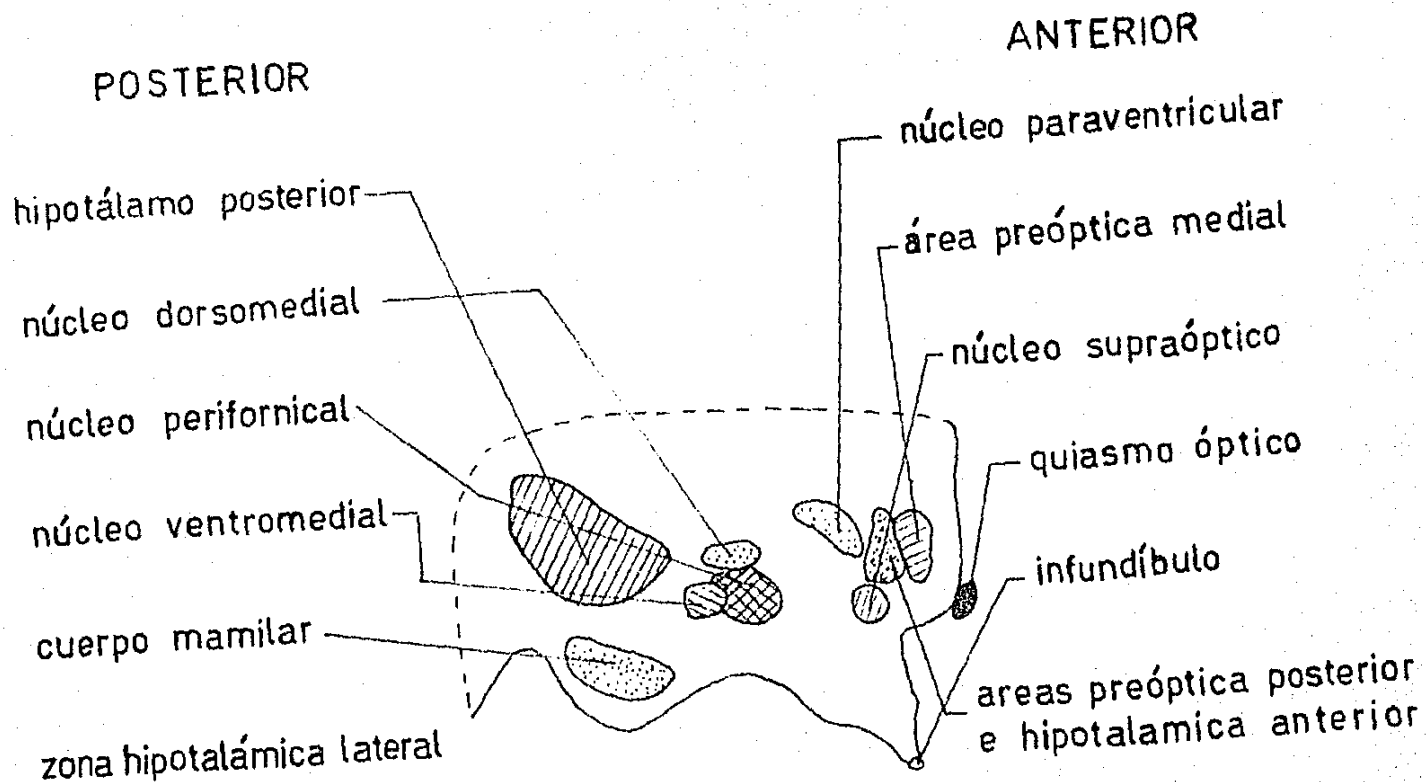
Las acciones endocrinológicas de FSH, LH, ACTH y TSH han sido el motivo de estudio de la Endocrinología clásica, y se han definido con claridad y certeza, aunque con el radioinmunoensayo para receptores se estudia actualmente su metabolismo a nivel celular.

El radioinmunoensayo ha permitido en la última década el estudio intensivo de PRL y GH, sus interacciones y receptores, permitiendo el conocimiento de su participación en homeostasis en condiciones fisiológicas y patológicas.

El conocimiento previo al advenimiento del radioinmunoensayo era concebir la mayoría de los tumores hipofisarios como cromóforos, no funcionantes. Actualmente el 50-70% de ellos se definen como secretores de PRL.<sup>51</sup>

Los adenomas hipofisarios representan el 10% de los tumores intracraneales, y surgen del lóbulo anterior. Un estudio refiere que 1-5% de la población puede desarrollar un adenoma, y de éstos 50% puede ser funcionante.<sup>101</sup> En base a este conocimiento, y a la disponibilidad de drogas-agonistas dopaminérgicas,<sup>105</sup> el panorama terapéutico es radicalmente diferente en los últimos años, permitiendo manejo médico de estos tumores, evitando el riesgo quirúrgico.<sup>14</sup>

Es, pues, esencial conocer la dinámica del PRL, en condiciones fisiológicas y patológicas, motivo de este estudio.



### NUCLEOS HIPOTALAMICOS

FIGURA 1

## PROLACTIN: AISLAMIENTO, ESTRUCTURA Y CELULAS DE ORIGEN

En plasma humano normal se encuentran dos tipos de PRL: el de peso molecular de 20 000 (PRL humano normal) y otra molécula de peso mayor - (24 000 a 28 000) el gran-PRL, que puede ser convertido a PRL humano normal en presencia de un agente reductor, sugiriendo que no es dímero ni trímero.<sup>125.</sup>

Se han logrado sintetizar sustancias semejantes a PRL en sistemas celulares libres bajo la dirección de RNAm aislado de células hipofisarias. Dichas sustancias de peso molecular promedio de 26 000 son precipitadas por suero anti-PRL. Así mismo, la exposición de dichas sustancias a células hipofisarias en cultivo produce elevación del RNAm, apoyando la evidencia de la formación del gran-PRL que puede ser metabolizado a la hormona normalmente secretada.<sup>31, 72</sup>

El PRL se secreta en células de hipófisis anterior, distintas de las que secretan las demás hormonas.

Las células-PRL se han identificado usando microscopía electrónica y técnicas de tinción inmunológica.<sup>43</sup> se ven dispersas, aisladas a lo largo del lóbulo anterior, frecuentemente con procesos ramificados. Sus gránulos secretorios son ovalados o de forma irregular, relativamente grandes. Las células GH están agrupadas, con gránulos redondos y pequeños.

Para la identificación de células-PRL en hipófisis normales se utiliza preferentemente la técnica de inmunoperoxidasa. Las células-PRL hipertrofiadas se identifican mejor con técnica de carmoisina. Las células PRL se hipertrofian y aumentan en número en embarazo, lactancia, hipófisis neonatal, hipotiroidismo, insuficiencia hepática y en presencia de niveles elevados de estrógenos.

Se ha estudiado la ultraestructura de la secreción de PRL en ratas.<sup>25</sup> En el 10o. día de lactancia las crías se retiran 8 horas. Las madres son sacrificadas a 1,5, 15 y 30 minutos y 1, 2 y 4 horas después de iniciada la succión. El material secretorio aparece como gránulos secretorios y sustancia amorfa en las cisternas del retículo endoplásmico, y está muy aumentado después de 8 horas sin succión. Un minuto después de ini-



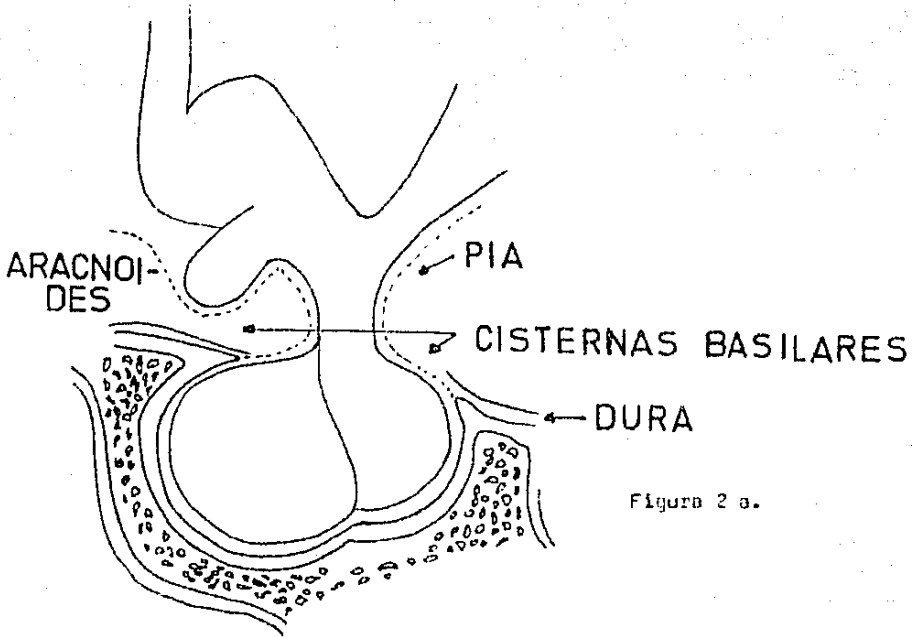


Figura 2 a.

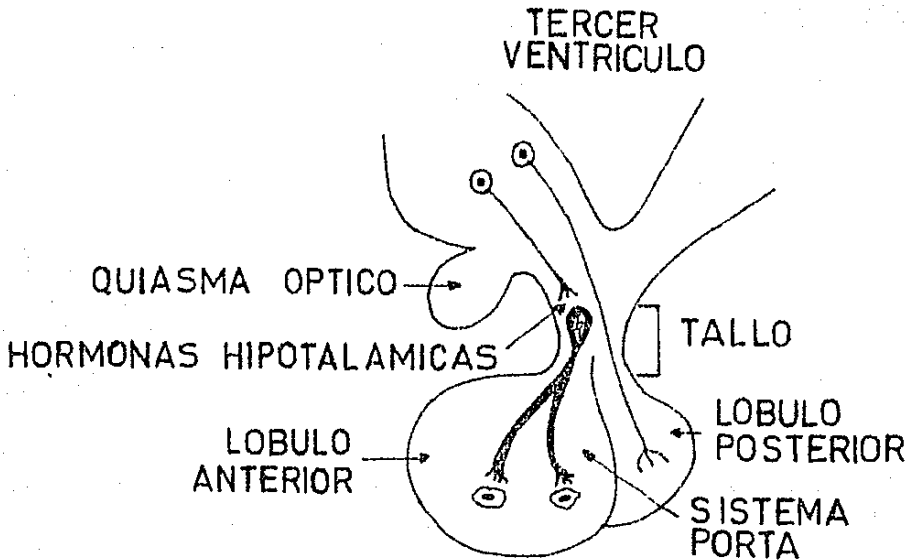


Figura 2 b

núcleos  
hipotalámicos

CIRCULACION

PORTAL

quiasma  
óptico

capilares

arteria  
hipofisiaria

tallo pituitario

venas portales

plexos  
capilares

hipófisis anterior

torrente  
sanguíneo

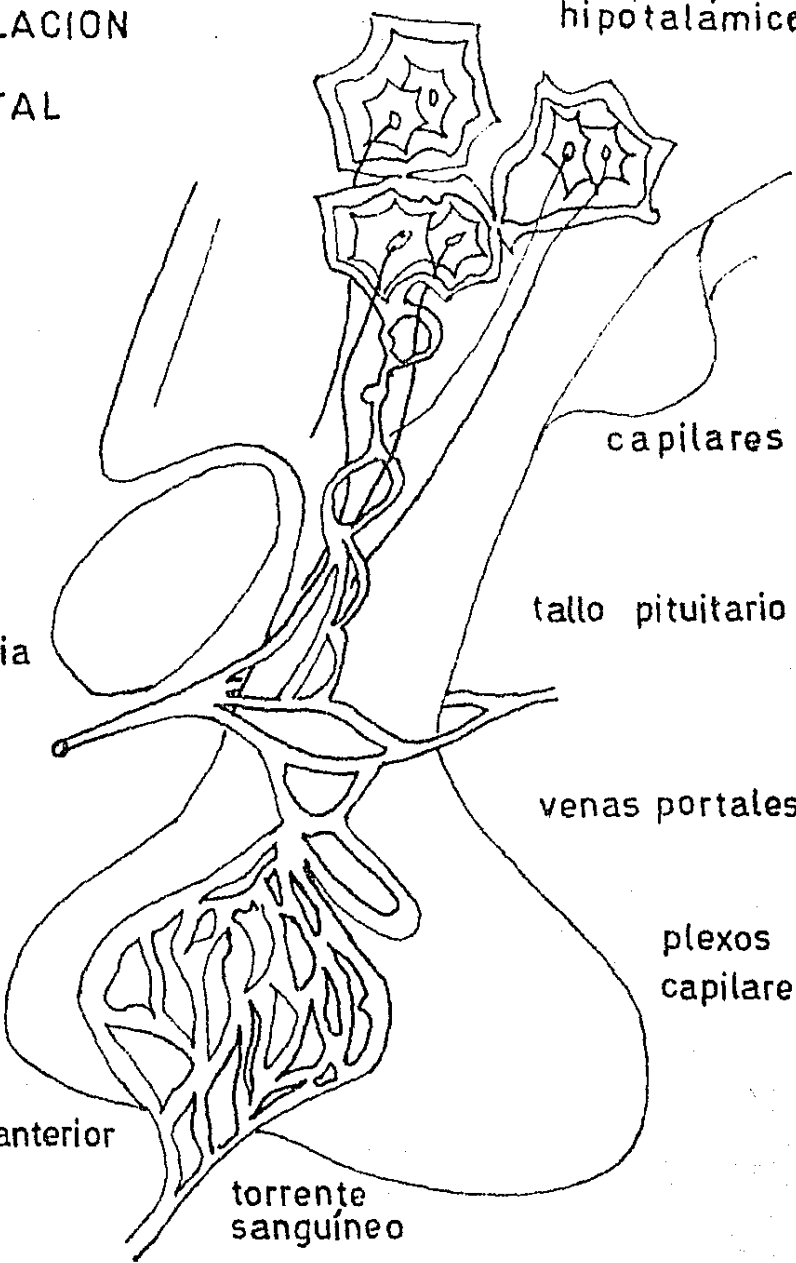


FIGURA 3

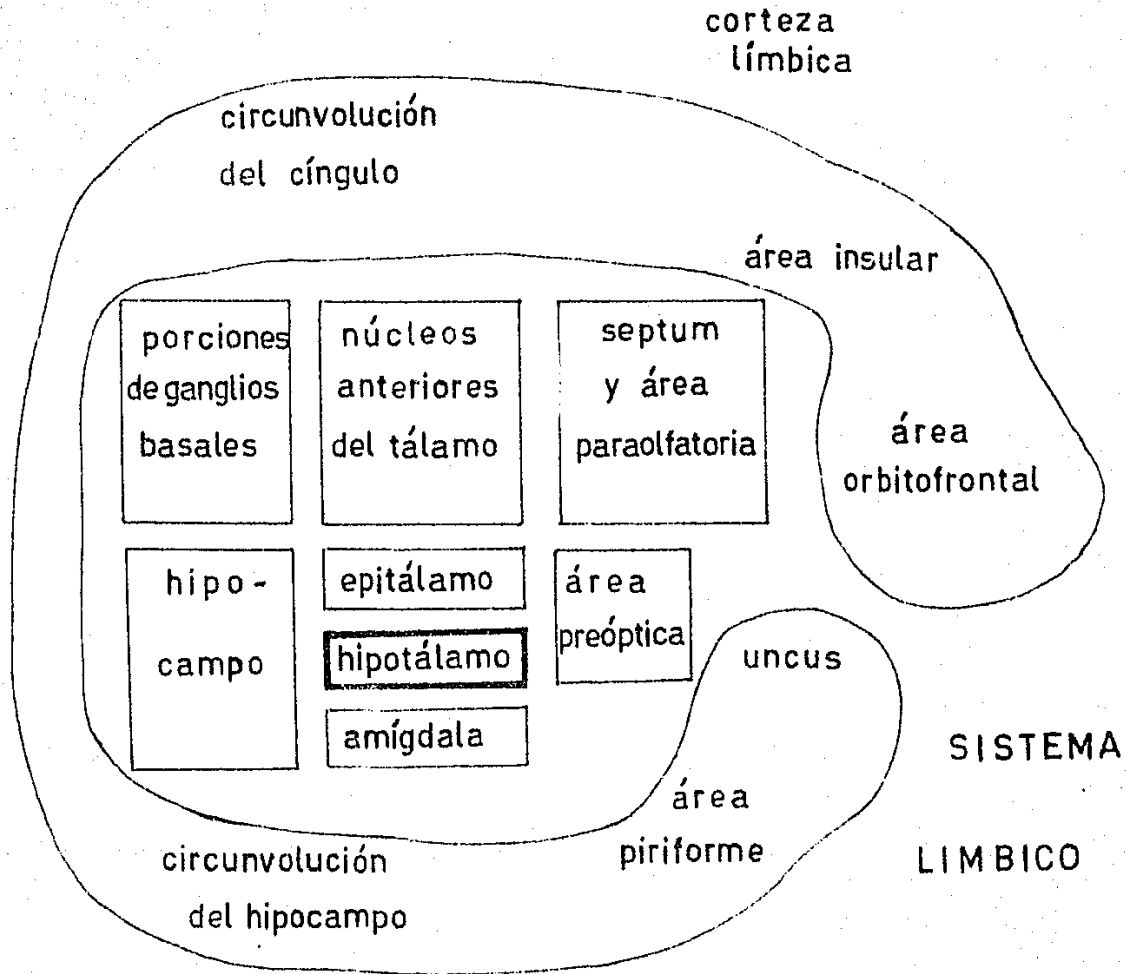


Figura 4 - 7 -

ciada, las cisternas se colapsan posiblemente debido a la descarga de hormona soluble. Desde los 5 minutos, y más aparente entre 15 y 30, se detecta una descarga de los gránulos secretorios. En intervalos de horas, el aparato de Golgi aparece hipertrofiado y con gránulos inmaduros.

In vitro, TRH causa hipertrofia del aparato de Golgi y excitación en gránulos de células-PRL y células-TSH.

Los estrógenos en hembras causan hiperplasia e hipertrofia de células-PRL,<sup>102</sup> con formación extensa de retículo endoplásmico rugoso y modificación de los gránulos secretorios haciéndolos más pequeños y redondos (parecidos morfológicamente a los de las células-GH). Los cambios revierten a lo normal después de 15 días de suspender los estrógenos.

En adenomas hipofisarios humanos se ha encontrado evidencia de secreción activa, aún en casos clasificados clínicamente como "cromóforos". En éstos el microscopio electrónico muestra defectos en lámina basal del parénquima. Los pacientes que han recibido tratamiento con estrógenos o progesterona muestran áreas hemorrágicas en el tejido. Los tumores clínicamente invasivos muestran figuras mitóticas.<sup>106</sup>

En células PRL de adenomas hipofisarios se ha utilizado también la técnica de inmunoperoxidasa. En partes no tumorales de la glándula, cuando el adenoma es de origen hipotalámico, las células-PRL se encuentran aumentadas en número y actividad. En adenomas originados en hipófisis, hay reducción en número y actividad de células PRL.<sup>63</sup>

En adenomas hipofisarios obtenidos por cirugía transesfenoidal, se han encontrado células-PRL similares a las de la lactancia. Las características de cromóforo no se deben a inactividad, sino a vigorosa secreción con pérdida de gránulos. Se encuentran también figuras de mielina (degradación de membranas), fenómeno que no ocurre en otros tumores intracraniales.<sup>91</sup> En ocasiones, algunos pacientes con galactorrea muestran adenomas con poca evidencia de secreción: retículo endoplásmico poco desarrollado, sugiriendo en estos casos exceso de secreción de PRL por extensión-suprasellar y daño al tallo hipofisario.

CONTROL DE LA SECRECIÓN DE PROLACTINA

ESTIMULACION

PRF
LACTÓGENO PLACENTARIO
TRH (LIBERA PRL Y TSH)
ESTROGENOS
ANTAGONISTAS DOPAMINERGICOS
FENOTIAZINAS: PERFENAZINA, CLOROPROMAZINA, TIURIDAZINA, CLOZAPINA.
DERIVADOS DE PROCAINA: METOCLOPRAMIDA, SULPIRIDE
INHIBIDORES DE LA SINTESIS DE DOPAMINA: METILODOPA, CARBIDOPA, RESERPINA
SEROTONINA, HISTAMINA
SUCCION, STRESS FISICO O EMOCIONAL
TEJIDO MAMARIO HUMANO: NORMAL Y TUMORAL
PROSTAGLANDINAS, AMPc, INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASAS (TECFILINA)
FENOBARBITAL, MARIJUANA, METADONA, ÉTER
PEPTIDOS OPIOIDES: MORFINA, METENCEFALINA, LEUCENCEFALINA
GABA, GABOB, ARGININA, TRIPTOFANO
LESION HIPOTALAMICA

INHIBICION

PIF (DOPAMINA?)
NIVELES ELEVADOS DE PROLACTINA
SOMATOSTATINA
PROGESTERONA, ANDROGENOS
AGONISTAS DOPAMINERGICOS
L- DOPA
DOPAMINA
APOMORFINA
DERIVADOS DE ERGOT: BROMOCRIPTINA, ERGOCORNINA, LERGORILE
CATECOLAMINAS Y ACETIL-COLINA
PRESION BARMETRICA
PIRIDOXINA
KETAMINA, HIDRATO DE CLORAL

CUADRO I: FACTORES QUE INFLUYEN EN ESTIMULACION O INHIBICION DE SECRECIÓN DEL PRL

CONTROL DE SECRECIÓN DE PRL

FACTORES HIPOTALÁMICOS.

PIF.- Inhibe la secreción de prolactina a nivel hipofisiario. Se han aislado de hipotálamo porcino fracciones con actividad de PIF, cuyo contenido es 15% de adrenalina y 2% de dopamina. Se concluye hasta la actualidad - que la mayoría, si no toda, de acción se debe a catecolaminas.<sup>96</sup>

PRF.- Estimula la secreción de PRL a nivel hipofisiario. En hipotálamo bovino se ha identificado una molécula en posición distinta de TRH en fracciones de tallo hipofisiario/eminencia media de ratas previamente tratadas con estrógenos: liberó PRL sin estimular secreción de TSH.<sup>111</sup>

TRH.- Estimula la producción de PRL y TSH a nivel hipofisiario. In vitro se ha demostrado que libera el PRL almacenado, y después de 3 horas, aumenta su síntesis al tiempo que suprime la producción de GH, sugiriendo dos mecanismos diferentes de activación de receptor. La estimulación máxima de PRL requiere de una concentración de TRH a 250 nM, y aún después de retirar la, la síntesis continúa. En inmunofluorescencia se demuestra el aumento en número de células- PRL.<sup>26</sup>

Administrada por vía intracarotídea, TRH causa cambios en el potencial transmembrana de las células de la pituitaria anterior.<sup>122</sup>

In vivo o in vitro, en humanos normales, TRH puede borrar la respuesta de GH a arginina e insulina. En pacientes con acromegalia, depresión e insuficiencia renal TRH estimula la liberación de GH. Este conocimiento - lleva a la comprensión de la acción de bromocriptina en acromegalia, en donde reduce sus niveles sin abolir los efectos. En individuos normales la bromocriptina es un débil estimulador de la secreción de GH.<sup>12</sup>

En pacientes con ansiedad nerviosa los niveles basales de PRL son normales y los de GH, elevados. En respuesta a TRH, se elevan los niveles de GH.

TSH y PRL se elevan en hipotiroidismo primario severo, pudiendo estar ausente la respuesta a TRH. En formas más leves de hipotiroidismo primario hay deficiencia selectiva de la respuesta a TRH. En tirotoxicosis la respuesta de PRL a TRH está suprimida, con respuestas normales a L-dopa y metoclopramida.

PROLACTIN.- Los niveles elevados de PRL inhiben su secreción, a nivel hipotalámico principalmente. También existen lactotrofos en hipófisis. Esto ejemplifica la retroalimentación negativa.<sup>81</sup>

SOMATOSTATINA.- Inhibe las liberaciones basal o estimulada de PRL por TRH, sin afectar TSH a nivel hipofisario. En presencia de somatostatina, el tratamiento previo con estrógenos produce inhibición de liberación de TSH por TRH, mas no de PRL.<sup>47</sup>

PEPTIDOS OPIOIDES.- En hipotálamo se encuentran en localización medial basal, y están constituidos por secuencias de 65 a 91 aminoácidos, con semejanzas estructurales del 61 al 95 (este pentapéptido es el requerido mínimamente para poseer actividad opioide). Los axones de las neuronas secretoras de los núcleos hipotalámicos se extienden hasta eminencia media e hipófisis: en ellas se transportan los productos secretorios (en vesículas secretorias o axoplásmicamente) y en la terminal nerviosa ocurre la secreción por exocitosis.<sup>51,112,114</sup>

En hipófisis murina, morfina y metencefalina estimulan, en forma relativamente potente la liberación de PRL. Leuencefalina tiene un efecto menor.<sup>68</sup>

GABA Y OTROS AMINOACIDOS.- Arginina y triptófano en la dieta aumentan la secreción de PRL. Administrados en infusión la elevan 2-3 veces.

GABA (ácido-gama-amino butírico) en ratas anestesiadas disminuye lentamente el PRL plasmático. El ácido amino-oxalacético (inhibidor de GABA en sistema nervioso central), disminuye la secreción, produciendo un descenso más rápido en los niveles de PRL. En ratas intactas y por infusión en cápsula intraventricular, GABA estimula la secreción de PRL.<sup>47</sup> No produce ningún efecto en animales hipofisectomizados.

GABOB (ácido alfa-amino-beta hidroxibutírico) es un metabolito de GABA detectado en cerebro de mamíferos: su inyección intravenosa en mujeres sanas produce aumento en la secreción de PRL y GH (efecto medido quizá por hipotálamo).<sup>33</sup>

#### AMP CICLICO Y PROSTAGLANDINAS.

En suspensión de hipófisis de rata el AMPc aumenta síntesis y liberación de PRL.<sup>92</sup> La teofilina inhibe la degradación del AMPc y produce también liberación de PRL en cultivo de hipófisis caninas y murinas.<sup>53</sup>

Soleamente en concentraciones muy bajas, 2.5 nM, PGF<sub>2</sub>alfa tiene un

efecto pico de liberación de PRL; esta acción desaparece con concentraciones mayores.<sup>33</sup> El efecto en la síntesis retorna a lo normal 18 horas después, aún retirándola. Administrándolas intraventricularmente,  $\text{PGE}_2$  y  $\text{PGF}_{2\beta}$  aumentan 6-7 veces la producción de PRL.

#### LACTOGENO PLACENTARIO.

En el embarazo actúa sobre los receptores hipofisarios, aumentando la producción y liberación de PRL. Esto ejemplifica la retroalimentación positiva.<sup>81</sup>

#### DOPAMINA, AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DOPAMINERGICOS.

AGONISTAS DOPAMINERGICOS.- Son capaces de inhibir la secreción de PRL, con efectos sustanciales en hipofisis aunque existe inhibición dopaminérgica en hipotálamo mediada por PIF.<sup>119</sup> También puede mediar aumento de la unión de PRL periférico a receptores, por lo que la caída en la concentración plasmática puede asociarse con aumento de la acción (como explica la ineffectividad relativa de L-dopa en hiperprolactinemia y además los efectos semejantes a PRL que causa la administración aguda de bromocriptina).

Apomorfina.- Es un agonista dopaminérgico que puede bloquear la elevación transitoria de PRL al inicio de la anestesia con metoxifluro.<sup>120</sup> La destrucción del hipotálamo medial basal en ratas ovariectomizadas produce una elevación sustancial en los niveles de PRL, que disminuye con apomorfina.

Dopamina.- Por sí misma no atraviesa la barrera hematoencefálica, pero tiene acceso a eminencia media e hipofisis. Disminuye la secreción de PRL pero no la de GH.

Compuestos derivados del cornezuelo de centeno (ergot).- Son bromocriptina, ergocornina y ergotril. Actúan como agonistas dopaminérgicos por bloqueo de la liberación del PRL hipofisario e inhibición de su síntesis. En algunas condiciones clínicas aumentan la secreción de GH y ACTH, por lo que su uso en terapéutica es extenso.

La bromocriptina inhibe eficazmente la lactación puerperal si los efectos en coagulación que presentan los estrógenos. Su efectividad ha sido excelente en el tratamiento de infertilidad masculina y femenina asociada con hiperprolactinemia. También se ha utilizado en síndrome premenstrual severo, síndromes de Cushing y Nelson con beneficio variable. A dosis de 0.1 mg por kg de peso al día usualmente se tolera bien. No se observa



do que los efectos colaterales se presentan más frecuentemente en voluntarios normales que en pacientes con hiperprolactinemia, y éstos incluyen a bajas dosis náusea leve e hipotensión ortostática y constipación (se presenta en 47% de los pacientes que lo reciben). Cuando la dosis se incrementa a 10 60 mg por día (comúnmente en acromegalia) puede haber vasoespasmo digital periférico en la exposición al frío. Se han detectado úlceras pépticas y hemorragias gastrointestinales severas, pero sólo en pacientes acromegálicos; en instilación directa al estómago, la bromocriptina aumenta la secreción ácida gástrica. Ocasionalmente, se han reportado alucinaciones, con dosis elevadas. En animales de experimentación a dosis de 32 mg/kg/día (toxicidad) no se han detectado efectos colaterales, salvo teratogenicidad poco frecuente.<sup>47,106,109.</sup>

La ergonovina inhibe la secreción de leche postpartum en forma menos efectiva que la bromocriptina.<sup>19</sup> La metilergonovina no inhibe lactancia ni disminuye el PRL plasmático.<sup>22</sup>

PIRIDOXINA.- La vitamina B6 sí atraviesa la barrera hematoencefálica. Es un cofactor de la dopa o dopamina (as coenzima de dopa-descarboxilasa en forma de piridoxal fosfato). Disminuye la secreción de PRL y eleva la de GH.<sup>20,28</sup>

ANTIAGONISTAS DOPAMINÉRGICOS.- Ejercen su acción por bloqueo de dopamina, elevando los niveles de PRL.

Fenotiazinas.- Causan aumento de la secreción de PRL en humanos y animales de experimentación. La perfenazina es capaz de causar la secreción de PRL, más importantemente en mujeres adultas.<sup>8</sup> Con una sola inyección -- produce cambios multifásicos en la secreción de PRL que persisten por semanas, debido a la liberación lenta de la droga de los tejidos a sus sitios de unión. Experimentalmente, se ha implantado en cobras 1 mg en empuñadura -- media, induciendo lactancia en 2-3 semanas, sin efectos colaterales.

Clozapina: es un medicamento con efectos extrapiramidales, produce una liberación de PRL dependiente de la dosis, sobre todo en ratas adultas femeninas.

De todos los neurolépticos la tioridazina es más potente en la estimulación de producción de PRL a dosis equivalente de clorpromazina y tri fluoperazina.<sup>47</sup>

Derivados de la procaína.- Tienen efectos importantes en la secreción de FSH, LH, TSH y GH. En la estimulación de liberación de PRL son más potentes que la fenotiazina, los medicamentos de este grupo son metoclopramida<sup>73,105</sup> y sulpirid<sup>2,71,93</sup>

Los niveles de PRL inducidos por la asociación de fenotiazina y -sulpiride se elevan en días y semanas, indicando la posibilidad de dos mecanismos de acción: rápido y lento.<sup>71,95</sup> También es sinérgica para la liberación de PRL la asociación sulpiride-TRH.

Otros medicamentos.- Metildopa inhibe la síntesis de dopamina.<sup>107</sup> Carbidopa inhibe la conversión de L-dopa a dopamina en tejidos periféricos, pero no en cerebro elevando los niveles basales de PRL sin cambio en GH o -cortisol. Esto puede significar que las neuronas terminales dopaminérgicas que regulan el PRL tuberoinfundibular quedan fuera de la barrera hematoencefálica, y las que regulan GH y ACTH, dentro de ella.<sup>16</sup>

#### RELACION DE PROLACTINA CON OTRAS HORMONAS

GONADOTROFINAS Y ESTEROIDES SEXUALES.- El PRL parece tener un pequeño efecto en la secreción basal de LH. La administración intraventricular de PRL parece aumentar el contenido de Gn-RH en neuronas hipotalámicas (esto evidencia la presencia de ciertas neuronas aminérgicas en la regulación de Gn-RH y PIF).

Estrógenos.- Estimulan la secreción de PRL por sí mismos y potencian las respuestas a otros estímulos secretorios (antagonistas dopaminérgicos y TRH), con efectos parcialmente hipotalámicos y parcialmente hipofisarios. En dosis altas producen liberación aguda de PRL y en dosis menores lo elevan progresivamente.

Se ha descrito que los estrógenos reducen la metilación de noradrenalina en tálamo e hipotálamo probablemente a través de un mecanismo de inhibición competitiva con la catecol- $\alpha$ -metil-transferasa y estrógenos 2-hidroxilados (metabolitos naturales del 17-beta-estradiol).<sup>61</sup>

En mujeres post-menopáusicas y en mujeres premenopáusicas con falla ovárica se encuentran niveles menores de PRL que en premenopáusicas normales.

La progesterona inhibe la secreción de prolactina. Los andrógenos poseen un discreto efecto inhibitorio.

ACTH Y GLUCOCORTICOIDES.- Algunas neuronas dopaminérgicas regulan en hipotálamo la secreción de PRL y ACTH.

El cortisol puede inhibir la síntesis de prostaglandinas y el efecto de PRL en paredes vasculares. Bloquea la liberación de los precurso-

res fosfolípidos de la membrana celular.<sup>46</sup>

La dexmetasona a dosis de 16 mg por 3.5 días inhibe la respuesta de TSH a TRH, pero no la de PRL en adultos normales. Las pacientes tratadas por padecimientos autoinmunes con dosis moderadas de esteroides tienen respuestas normales de PRL a TRH, mientras que las pacientes en tratamiento -- con dosis muy elevadas presentan dichas respuestas disminuidas,<sup>47</sup> semejantes a las de pacientes con síndrome de Cushing. Las pacientes con Cushing hipofisario y galactorrea y/o PRL discretamente elevada, responden a la administración de bromocriptina con disminución de niveles de PRL y ACTH.<sup>11</sup>

#### OTROS NEUROTRANSMISORES.

FACTORES ADRENERGICOS.— Las catecolaminas (noreadrenalina) y agentes que imitan su acción inhiben *in vivo* e *in vitro* la secreción de PRL, aunque con efectos mucho menos consistentes que dopamina.

FACTORES COLINÉRGICOS.— Las drogas colinérgicas pueden inhibir la secreción de PRL, por efecto a nivel superior o eminencia media, por ejemplo la pilocarpina, dependiendo de la activación de neuronas hipotalámicas-catecolaminérgicas. Recientemente, se ha descrito también que el anticolinérgico muscarínico, atropina inhibe parcialmente la secreción de PRL, mientras que los anticolinérgicos nicotínicos carecen de efecto.<sup>41</sup>

SEROTONINA.— O sus derivados, pueden estimular la secreción de PRL. La serotonina juega un papel especial en el pico nocturno y la regulación. La dieta deficiente en triptófano no aumenta el PRL, pero sí se aumenta por ingestión o infusión de triptófano.<sup>39</sup>

La succión en ratas se asocia con depleción hipotalámica de serotonina y dopamina.

#### LESIONES NEUROLÓGICAS.

Cualquier forma de daño hipotalámico, reduce en efecto inhibitorio sobre el PRL plasmático.

Experimentalmente, produciendo lesiones hipotalámicas en ratas en el área anterior, se encuentra aumento de la secreción en forma tónica, que es evidente 16 horas después de producida la lesión. Esta elevación en edad prepubertal puede llevar a pubertad precoz.<sup>9</sup>

En certeros femineos la simpatectomía craneal produce pérdida del ajuste por ritmos fotoperiódicos de secreción de PRL (diurnos y estacionales), sugiriendo el papel que juega la glándula pineal. También la ce

guera y la oscuridad elevan los niveles de PRL, pudiendo evitar estas elevaciones con pinealectomía.<sup>70</sup>

OTROS FACTORES.

El éter estimula la producción de PRL en animales con niveles bajos y la inhibe en animales con niveles altos.

Marihuana y metadona elevan también los niveles de PRL.

El carcinógeno mamario dimetilbenzotranecene (DMBA) causa una disminución abrupta del PRL plasmático con elevación del PRL hipofisario, sugiriendo una marcada unión a receptores.<sup>118</sup>

La histamina intraventricular causa una elevación dosis-dependiente en los niveles de PRL y LH, a los 5-10' de su administración.<sup>29</sup> Esta respuesta puede ser bloqueada por difenhidramina intrayugular.<sup>69</sup>

Ketamina e hidrato de cloral disminuyen levemente los niveles plasmáticos de PRL.

Morfina y pentobarbital aumentan la secreción de PRL.

NIVELES NORMALES DE PROLACTIN Y VARIACIONES CRONORITMICAS

El PRL puede detectarse en suero, leche y orina humanas.<sup>37</sup> Mientras existe correlación entre los niveles de leche y suero, no la hay entre suero y orina: el PRL de líquido tubular renal es tomado rápidamente por las células tubulares.

En algunas circunstancias el PRL puede unirse a glóbulos rojos, liberarlo a, o tomarlo del plasma.

Se ha sugerido que la leche puede ser un reservorio de PRL endógeno, que lo libera lentamente cuando sus niveles plasmáticos caen, después de su secreción.<sup>119</sup>

En general, los niveles de PRL tienden a ser más elevados en el sexo femenino (8 ng/ml) que en el masculino (5 ng/ml). También en el sexo femenino se observan valores de liberación o estimulación más elevados.

Se considera el límite normal superior en 15 ng/ml. En condiciones fisiológicas, la secreción es estimulada por stress, variación estacional, temperatura ambiente, estado metabólico y edad.<sup>45</sup>

Los receptores de PRL se saturan en un 50% con concentraciones plasmáticas promedio de 8 ng/ml y en un 90% con 15 ng/ml.

Los niveles plasmáticos tienden a elevarse durante las últimas horas de la tarde y particularmente, al iniciar el sueño (aunque esto se haga varias veces al día).<sup>97</sup> Durante el sueño permanecen elevados dichos niveles, con una caída abrupta al despertar.

Durante el día y la noche hay pulsos de secreción, que varían con stress físico o emocional.

En adultos hay dos ritmos básicos de secreción de PRL de 8 hs, uno relacionado con el sueño, y otro sin relación con él. Las máximas elevaciones se registran a las 7, 15 y 23 horas, de acuerdo a las variaciones estacionales también (situación geográfica). En algunos individuos de regiones de alto riesgo para cáncer mamario tiende a haber menor amplitud circadiana de la secreción de PRL.<sup>45</sup>

En el período neonatal los niveles son elevados, habiendo detecta

do en cordón umbilical: niveles en recién nacidos masculinos niveles de  $290 \pm 14.6$  ng/ml y en recién nacidos femeninos  $260 \pm 1.1$  ng/ml. En anencéfalos los niveles son normales (in utero no se requiere hipotálamo intacto con secreción de PRF).<sup>35</sup> En prematuros, los niveles de prolactina no descienden rápidamente, sino que permanecen elevados durante más tiempo.

En niñas púberes hay una ligera elevación. Con la edad, los niveles plasmáticos de PRL tienden a elevarse un poco en los hombres, y a descender en las mujeres.

En mujeres en edad reproductiva existe una tendencia a presentar niveles elevados de PRL a medio ciclo, coincidiendo con la fase lútea. Esto contrasta con mujeres portadoras de enfermedad mamaria benigna, cuyos niveles de PRL son más elevados en fases foliculares.<sup>24</sup>

El ayuno disminuye los niveles plasmáticos de PRL, y las cargas de líquidos pueden disminuir o suprimir la secreción.

Durante el stress se presentan diversas respuestas, por ejemplo, la permanencia durante 20 minutos en un baño sauna a temperaturas de  $85-90^{\circ}$  centígrados produce elevaciones hasta de 500 ng/ml, que descienden a lo normal sólo después de dos horas, mientras que cortisol y GH sólo muestran elevaciones de 2-3 veces.

En el buceo, a pesar del stress, los niveles plasmáticos de PRL descienden significativamente, sugiriendo la posibilidad de que la presión barométrica puede alterar su secreción.<sup>55</sup>

La terapia electroconvulsivante en pacientes deprimidas que reciben tratamiento con antidepresivos tricíclicos y triptófano, causa elevaciones dramáticas de 10-50 veces en el PRL plasmático.

En pacientes sometidos a anestesia por procedimientos quirúrgicos menores, los niveles se elevan 2-3 veces.

### RECEPTORES

Se ha encontrado unión específica de PRL en glándula mamaria, ovario, hipófisis, útero, hígado, riñón, cerebro, vesículas seminales, músculo, corteza suprarrenal y foliculos pilosos. Existe cierto grado de unión en intestino, glándulas salivales, tiroides corazón, bazo, médula ósea.

Muchos receptores de PRL parecen capaces de fijar lactógeno placentario y hormonas de crecimiento de primates, pero no de subprimates, y desplazar PRL.

El PRL puede inducir sus receptores en hígado, así como los estrógenos parecen inducirlos también. En algunos tejidos PRL estimula la producción de AMPc, así como de Na/K ATPasa y proteína quinasa para estimular la síntesis de prostaglandinas.<sup>47</sup>

En linfocitos humanos se han caracterizado receptores para GH, que unen débilmente PRL.<sup>75</sup>

### MECANISMO DE SEGUNDO MENSAJERO EN LA ACCION DE PROLACTINA.

El PRL en glándula mamaria eleva los niveles de AMPc. La exposición de tejido mamario a PRL durante 10 minutos (a 0<sup>o</sup> para detener el metabolismo activo) es suficiente para estimular la incorporación de uridina al RNA durante las siguientes 4 horas de incubación a 37<sup>o</sup>C. Este efecto no puede ser suprimido por lavados antes de la incubación.

El efecto de PRL en glándula mamaria puede ser bloqueado por la inhibición de síntesis de prostaglandinas, así como puede ser inhibido por su adición. El ácido araquidónico (precursor de prostaglandinas) tiene, asimismo, un efecto similar.

Las prostaglandinas acortan el tiempo de latencia de acción de PRL en la síntesis de caseína; pero muy elevadas concentraciones, bloquean dicha acción.

En la síntesis de caseína, se requiere la presencia de PRL más una pollamina. En esta acción, cofician dos tipos de RNA.

El GMPc es capaz de imitar los efectos de PRL en síntesis de --

RNA.<sup>32</sup>

En cánceres mamarios humanos se encuentran niveles más elevados - de AMPc y fosfodiesterasas de GMP, con un cociente mayor AMPc/GMPc y niveles más altos de proteína activadora de fosfodiesterasas, que en células mamarias humanas normales.



## PROLACTIN EN REPRODUCCION MASCULINA

Se han encontrado receptores de PRL en testículos, epidídimo, próstata u vesículas seminales.

PRL mantiene el reservorio del precursor colesterol requerido para la síntesis de testosterona (en donde actúa LH) e inhibiendo la degradación de testosterona por una 5- $\alpha$ -reductasa. Carece de efecto en la secreción de testosterona, pero sinergiza el efecto de LH y la misma testosterona en próstata o vesículas seminales.

Los niveles de PRL en semen humano están más elevados que en plasma, con una correlación positiva entre su concentración y la motilidad espermática, ya que aumenta en espermia la actividad de aducilicilato.<sup>68</sup>

La castración disminuye los niveles plasmáticos de PRL, mientras que la vasectomía no los afecta.<sup>104</sup>

En púberes, durante el desarrollo de ginecomastia, los niveles de PRL son normales.<sup>66</sup>

El PRL en niveles adecuados tiene un efecto positivo en la reproducción masculina.

En ratas, hiperprolactinemia produce disminución de FSH y LH en respuesta a Gn-RH, ya que el PRL puede sensibilizar a hipotálamo para retroalimentación negativa con esteroides gonadales.<sup>77</sup>

En seres humanos, hiperprolactinemia se asocia a disminución de la libido y niveles de testosterona, atrofia testicular, pudiendo indicar la presencia de un adenoma hipofisario.<sup>36</sup> En pacientes con insuficiencia renal crónica se ha encontrado hiperprolactinemia e impotencia.<sup>85</sup>

En un estudio de infertilidad masculina, el tratamiento con bromocriptina en 5 pacientes oligospermicos produjo elevación de cuentas espermáticas, aumento de los niveles de testosterona y 3 embarazos; en 3 pacientes azoospermicos produjo elevación de testosterona, sin evidencia de aparición de espermatozoides.<sup>95</sup>

Al administrar sulpiride a 6 hombres normales, no se observaron cambios en los niveles basales de testosterona, FSH y LH, pero después de dos semanas, al administrar una inyección de HCG se observó respuesta secreto--

ria de testosterona aumentada.<sup>2</sup>

En 6 pacientes con síndrome de Klinefelter los niveles basales de PRL y la respuesta a TRH fueron significativamente más altos que lo normal, reduciéndose un poco con testosterona.<sup>12</sup>

En un caso con deficiencia aislada de PRL, se encontraron obesidad, hiperfagia, retraso mental y del crecimiento óseo leves, con testículos aumentados de tamaño, no progresivo. Además, respuesta de TSH disminuida a TRH. En respuesta a Gn-RH, liberación normal de LH y exagerada de FSH y testosterona. En este caso se sugiere anomalía hipotalámica (excesivo PIF o defecto de lactotrofos).<sup>13</sup>

PROLACTIN, REPRODUCCION FEMENINA Y EMBARAZO

Se requieren ciertas cantidades de PRL para las funciones normales ovárica, y en particular, lútea. En grandes cantidades PRL puede bloquear los efectos de LH en ovario, siendo luteolítico.

PRL reduce la conversión de progesterona a 20-alfa-progesterona y puede tener acciones directas en útero y vagina. En algunas mujeres es evidente las diferencias en niveles plasmáticos de PRL en fases de secreción folicular/lútea, y en otras no.

La hiperprolactinemia se asocia consistentemente con amenorrea, galactorrea e infertilidad. La infertilidad puede estar relacionada con el efecto periférico (luteolítico) en ovario y con efecto central de bloqueo de secreción de LH, además de la respuesta de retroalimentación positiva de LH a estrógenos. La supresión de hiperprolactinemia y/o galactorrea restaura la fertilidad aún en mujeres cuyos niveles de PRL parecen estar en límites normales.

El PRL puede ser un factor contribuyente en el síndrome de S. Leventhal (ovario poliquístico).

El ratón tórpido es un mutante con deficiencia celular hipofisaria específica de PRL con GH normal, y exhibe útero, ovario y útero pequeños y atróficos. En ovario los folículos pueden ser normales, pero el tejido intersticial es distrófico con ausencia de corpora lutea.<sup>30</sup>

PRL puede causar mucificación vaginal, y parece concentrarse en el líquido cervical a niveles 8-10 veces más elevados que en suero, en mujeres normales.<sup>28</sup>

Cuando se bloquean las liberaciones ovulatorias de FSH y LH con suero anti-GnRH, en ratas, se observa a los 4 días que descienden los niveles de FSH. Los niveles de LH y PRL tienden a elevarse, así como los estrógenos.

La liberación de PRL postpartum ocurre por la caída en los niveles de progesterona y se favorecen por la succión, correlacionando con los niveles bajos de FSH y LH. En mujeres amamantando los niveles de PRL se encuentran más elevados en las amenorreicas.<sup>3</sup>

En la síntesis de esteroides ováricos PRL reduce la formación de -

productos metalúlicos, especialmente de 20-alfa-progesterona.<sup>5</sup> En ovarios lu-  
teinizados de rata aumenta grandemente la incorporación de timidina tritida  
al DNA mitocondrial, así como la cantidad de retículo endoplásmico y la  
actividad de citocromo reductasa microsomal NADH-dependiente.

En hipogonadismo hipogonadotrófico con anovulio (síndrome de Kall-  
man), los niveles de PRL son bajos con GH normal, sin respuesta a cloropro-  
mazina o carga líquida: existe una profunda alteración hipotélmica en la  
regulación de PRL y gonadotropinas, mientras que el resto de las hormonas -  
es normal.<sup>94</sup>

En mujeres normorreícas, la administración de bromocriptina causa  
disminución de los niveles de progesterona en la fase lútea, sugiriendo que  
se requiere en cierta cantidad para su secreción normal el PRL.

En mujeres que reciben tratamiento con anticonceptivos o estróya--  
nos naturales, se encuentran niveles de PRL más elevados, con respuesta a -  
TRH disminuida sin afectación de la respuesta de ISH.<sup>121</sup>

La elevación de PRL por sulpiride reduce la progesterona en fase -  
lútea, acortándola. La fase lútea corta se asocia con infertilidad.<sup>100</sup>

El síndrome premenstrual y la infertilidad están relacionados, log-  
rando éxito terapéutico en ambos con bromocriptina.<sup>13</sup> El hirsutismo también  
puede asociarse a infertilidad e hiperprolactinemia v/o galactorrea.<sup>99</sup>

En pseudoembarazo se elevan los niveles de PRL y LH, encontrando -  
el resto de hormonas en límites normales. Parece muy probable que los cam-  
bios psicológicos induzcan la secreción de PRL y LH.<sup>84,123.</sup>

Durante el embarazo se ha encontrado en mujeres lactógeno placenta-  
rio elevado, que tiene similitudes morfológicas y funcionales con PRL y -  
GH.<sup>117</sup>

El líquido amniótico contiene enormes cantidades de PRL de origen  
incierto (materno, fetal y placentario), pero idéntico al hipofisario. En  
embarazo incipiente los niveles son hasta de 10 000 ng/ml; durante el pri-  
mer trimestre en promedio 2500 ng/ml que descienden al término a 1000 ng/ml  
(2-10 veces mayores que los niveles de PRL plasmática materna o fetal). Su  
función es desconocida, pero se ha sugerido su participación en movimien-  
to de líquidos y electrolitos: cuando se sustituye en mono rhesus el líquido -  
amniótico normal por líquido amniótico totalmente libre de PRL se observa -  
un rápido descenso del hematocrito y proteínas séricas fetales, probablemen-  
te por paso de líquido a su compartimiento extracelular.<sup>47</sup>

El PRL durante el embarazo molar es 3-4 veces más que los niveles  
observados en embarazos normales. Se detectan en embarazos molares lactóge-

no placentario, estradiol y estriol bajos, progesterona normal. La respuesta de PRL a la infusión de arginina es infinitamente mayor que lo normal.<sup>79</sup>

Se requieren hormonas lactogénicas, cortisol e insulina para iniciar la lactancia. El PRL es necesario para mantener la lactancia, porque estimula la síntesis de las proteínas de la leche y los carbohidratos (a través de la vía de las pentosas y piruvato deshidrogenasas estimula la formación de los componentes de lactosa sintetasa: alfa-lactalbúmina, que puede ser inhibida por progesterona y galactosil transferasa).

Los receptores de PRL en glándula mamaria se localizan en las superficies alveolares de las células adyacentes al lecho sanguíneo. La secreción de PRL se eleva vigorosamente con la succión. En cultivo mamario humano, 50 microgramos de PRL logran conservarlo con síntesis de DNA por más de tres semanas. Concentraciones más elevadas de PRL causan una dramática degeneración de los elementos del tejido conectivo, incluyendo fibroblastos.<sup>34</sup>

Como se ha mencionado anteriormente, prostaglandinas y PRL influyen en la síntesis de RNA y en la de caseína participan PRL y una poliemina, en presencia de prostaglandinas.

En glándula mamaria, disminuye el contenido de ácido araquidónico y se eleva el linoleico en postpartum. Esta elevación persiste durante la lactancia, sugiriendo que PRL actúa inhibiendo la conversión de ácido linoleico a araquidónico.<sup>110</sup>

Para incrementar los volúmenes de lactancia humana, se ha utilizado el sulpiride oral, puesto que TRH no ha tenido efecto, aumentando PRL sérico en forma considerable.<sup>5</sup>

En la supresión de la lactancia puerperal, se ha utilizado con éxito la bromocriptina, sin presentar los efectos en coagulación que tienen los estrógenos, aún en varias semanas de iniciada la lactancia. El malvato de ergonovina tiene relativamente poco efecto en la disminución de los niveles de PRL en la inhibición de la lactancia.<sup>19</sup> La piridoxina (vitamina B6) en dosis elevadas se utiliza exitosamente en la inhibición de la lactancia puerperal.<sup>75</sup>

PROLACTIN EN MEDICINA CLINICA

PRL elevada se presenta asociado en ocasiones a síndrome de Cushing hipofisario y a síndrome de Nelson. En estas condiciones, el tratamiento con bromocriptina proporciona éxito terapéutico.

En obesidad humana se han detectado alteraciones de la respuesta de secreción de GH a insulina. En obesidad masiva (más de 200% de sobrepeso), la respuesta de PRL a TRH se encuentra marcadamente disminuida, así como la liberación de cortisol y GH a la insulina,<sup>62</sup> evidenciando que, como en ratones genéticamente obesos, hay severa perturbación hipotalámica de endorfinas.<sup>66</sup>

En ratas, varios tumores mamarios, como el inducido por DMBA dependen de PRL.

En humanas, epidemiológicamente hay una correlación importante entre carcinoma mamario e ingesta elevada de grasas<sup>47</sup> (en ratas las dietas ricas en grasas aumentan los niveles de PRL en proestrus y potencian el desarrollo del tumor).

La diabetes mellitus es más frecuente en pacientes con carcinoma mamario, y este tipo de pacientes posee mejor respuesta terapéutica de su neoplasia.

Se ha reportado riesgo alto de pacientes hipertensas para carcinoma mamario.<sup>47</sup>

En un estudio de pacientes con carcinoma mamario, las hijas de éstas presentaron elevaciones diurnas de PRL (17 a 19 hc) durante la fase lútea, evidenciando alteración del control hipotalámico.

Los tejidos mamarios neoplásicos contienen mayores cantidades de fosfodiesterasas y proteinas activadoras de fosfodiesterasas, mayor actividad de la enzima deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato con disminución de AMP cíclico y DHEA (inhibidor alostérico de la deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato).

Los pacientes con retinopatía diabética exhiben valores basales de PRL (11.5 ng/ml en promedio) menores que aquellos pacientes diabéticos sin

retinopatía (16.5 ng/ml en promedio).

Los pacientes con hiperprolactinemia y adenoma hipofisario tienen curvas de tolerancia a la glucosa y mayores niveles de colesterol.

Los niveles de PRL se encuentran elevados en insuficiencia hepática, renal crónica y cardíaca. Se ha detectado en mujeres con hiperprolactinemia respuestas disminuidas de excreción de agua y solutos después de una carga.<sup>47</sup>

Se ha demostrado inhibición de la respuesta linfocitaria in vitro normal a mitógenos en presencia de líquido amniótico humano, plasma neonatal, plasma de pacientes sometidos a cirugía o con insuficiencia renal crónica, que son ricos en PRL. El PRL ovino en concentraciones de 15-75 ng/ml puede inhibir la respuesta de linfocitos humanos normales a fitohemaglutina, en correlación positiva dosis-respuesta.<sup>54</sup>

El dolor de las metástasis óseas en algunas pacientes con carcinoma mamario puede mejorar con l-dopa. Estas pacientes responden bien a hipofisectomía.

El PRL durante embarazo y lactancia influye en la absorción y apé-  
tito por calcio. En pseudohiperparatiroidismo el tejido periférico, incluyendo riñones, parece ser resistente a PTH con niveles bajos de PRL y resistencia a la estimulación con clorprometazina o TRH. Se restablece una respuesta normal a PTH con administración de 1.25 dehidrocolecalciferol, puesto que se sobrepasa la necesidad de la hidroxilación renal de vitamina D. Una deficiencia de la regulación de PRL en la enzima renal hidroxilativa podría tener relación en esta situación.<sup>21</sup>

La presencia de autoanticuerpos a PRL puede asociarse con alopecia totalis. La hiperprolactinemia inducida por drogas (fenotiazina) se asocia con aumento de la producción de sebum.<sup>47</sup>

En pacientes acromegálicos TRH estimula la secreción de GH y PRL. Además de las basales elevadas de GH, se encuentran frecuentemente elevadas las de PRL. La bromocriptina puede suprimirlas a ambas, y aún en pacientes acromegálicos, ha logrado embarazo "no deseado".<sup>4</sup>

Los cambios renales en pacientes con preeclampsia son similares a los inducidos por PRL; aumento de la retención de sodio y agua, potenciación de acciones presoras vasculares periféricas, lutinización de ovarios de los recién nacidos femeninos, y elevación de los niveles de ácido úrico, y el número de productos masculinos asociados con preeclampsia es mayor así como la presencia de PRL más elevada en cordón umbilical.<sup>35</sup> También es importante señalar que en embarazos molares, que cursan con niveles elevados de

PRL es frecuente la asociación de preeclampsia.

En la patogénesis de la migraña, parece estar involucrado PRL en relación a su capacidad de causar vasoconstricción y vasodilatación cuando aumenta su secreción en relación con el stress. Algunas de las drogas utilizadas en el tratamiento de la migraña tienen acciones supresoras de PRL. La bromocriptina es eficaz en el tratamiento de la migraña premenstrual.<sup>47</sup>

El parkinsonismo, patológico y iatrogénico, se asocian con interferencia en síntesis y secreción de dopamina y aumento de PRL, pudiendo notar mejoría clínica con bromocriptina.<sup>50</sup>

En esquizofrenia posiblemente haya deficiencia de PRL, en base a la acción de las drogas que se utilizan en su tratamiento (y producen elevación de la secreción de PRL). En pacientes psiquiátricos en instituciones mentales, a pesar del gran stress que supone la institucionalización, se encuentran niveles bajos de PRL, con tendencia a la elevación durante la mejoría del padecimiento.<sup>49</sup>

#### SINDROMES DE HIPERPROLACTINEMIA Y/O AMENORREA-GALACTORREA.

Son síndromes relativamente frecuentes, extensamente estudiados en la literatura mundial.

Se presenta hiperprolactinemia en el 40% de las pacientes con amenorrea secundaria no fisiológica que se asocia con adenoma hipofisario.<sup>101</sup> Se han descrito casos en asociación con microadenoma hipofisario (no detectable por rayos X) con PRL basal elevado después del muestreo de 24 horas, y ausencia de diferencias durante sueño-vigilia, con respuesta importante-mente aumentada a TRH.<sup>17</sup>

Analizaremos las características del síndrome en relación a los estudios fundamentales realizados en este terreno:

En 127 pacientes con amenorrea, 17 de ellas presentaron hiperprolactinemia y defecto de elevación pico de LH, con basales bajas de LH, estrógenos y progesterona.<sup>15</sup>

En una serie de 106 pacientes con amenorrea, 26 con hiperprolactinemia, 12 tuvieron evidencia radiológica de tumor y galactorrea en el 30% de ellas. Se encontraron basales de LH y FSH normales, con respuesta a GnRH cerca de lo normal, pero deficiencia estrógena (poca secreción vaginal o cervical y endometrio atáxico).<sup>52</sup>

En 27 pacientes con hiperprolactinemia, se confirmó quirúrgicamen-



te adenoma hipofisario en 17, quienes presentaron hipodismenorrea, amenorrea o polimenorrea. Hubo en 15 galactorrea. LH y 17 beta estradiol se encontraron disminuidos, con respuesta de GnRH alterada, más marcada en los casos tumorales.<sup>113</sup>

En una serie de 77 mujeres amenorreicas, 17 con hiperprolactinemia tuvieron respuesta de TRH disminuida.<sup>40</sup>

En tres mujeres con amenorrea-galactorrea después de la suspensión de anticonceptivos orales, había severas alteraciones psicológicas con niveles elevados de noradrenalina y beta hidroxilasa, que remitieron con psicoterapia sola o aunada a bromocriptina.

En una investigación biográfica y clínica de 106 pacientes con hiperprolactinemia y/o galactorrea 69 habían crecido sin padre, había sido dadas en adopción o sufrieron violencia paterna por enfermedad mental o alcoholismo. Se encontró en ellas elevada frecuencia de obesidad, cefalea, frigidez, atolondramiento, pesantez abdominal de miembros y cara. Anormalidades menstruales y galactorrea se desarrollaron agudamente en relación temporal estrecha con eventos importantes de su vida. En este estudio se sugiere que la exposición durante la infancia a estas situaciones predispone en algunas personas a desarrollar prolactinomas, hiperprolactinemias y/o galactorrea euprolactinémica.

Clínicamente el tumor hipofisario se caracteriza por cefalea, alteraciones visuales, alteraciones menstruales, infertilidad, galactorrea, en pacientes femeninos.<sup>4,117</sup> Durante el embarazo existe el riesgo de rápida progresión del tumor (deterioro visual, intensa cefalea y vómito), que puede llegar a degeneración hemorrágica, requiriendo hipofisectomía de urgencia.<sup>87</sup>

Se han reportado, además oncocitomas con galactorrea. También asociados a galactorrea pueden presentarse el síndrome de la silla turca vacía<sup>18</sup> y calcificación hipofisaria.<sup>120</sup>

La bromocriptina es el agente más efectivo en la reducción del PRL plasmático, independientemente de la cause de elevación. Bloquea sus acciones centrales y periféricas y es relativamente poco teratogénico (en una serie de 108 embarazadas que la recibieron hubo 5 anomalías congénitas).<sup>106</sup>

La bromocriptina restaura la fertilidad aún en mujeres normoprolactinémicas con amenorrea-galactorrea, así como la secreción normal de GnRH LH y esteroides gonadales cuando están alterados. Se ha demostrado la reducción de tumores aún por tomografía axial computarizada.<sup>14,74</sup>

In vitro, en adenomas hipofisarios humanos, la bromocriptina inhibe la secreción de PRL en 70%, sin cambio observable en hipofisis norma-

les. Microscópicamente produce acumulación de gránulos de secreción, sin -- cambio en los organelos secretorios ni acción antimitótica.<sup>89</sup>

### PRUEBAS DEL SISTEMA SECRETOR DE PROLACTINA

Se han diseñado numerosas pruebas, de las cuales las más importan-- tes son:

- 1.- Basales diarias de PRL,<sup>13</sup> método excelente, pero incómodo y costoso, ya que se requieren determinaciones en un ciclo menstrual completo.
- 2.- Administración de TRH, con buenos resultados.
- 3.- Respuesta a agentes bloqueadores dopaminérgicos: fenotiazinas o derivados de procaína (sulpiride y metoclopramida)<sup>2,71,73,93,105</sup>.
- 4.- Respuesta a agonistas dopaminérgicos: l-dopa o bromocriptina.

Recientemente se ha descrito la prueba realizada con nomifensin,<sup>80</sup> un agente antidepresivo que activa la neurotransmisión dopaminérgica principalmente por la inhibición de la recaptación de dopamina (figura 5). En el estudio inicial se describe en forma entusiasta que puede ser un arma neuro-- farmacológica para la discriminación entre hiperprolactinemas tumorales de fisiológicas (pacientes postpartum). Esta evidencia podría tener implicacio-- nes importantes en terapéutica, ya que podría existir la posibilidad de si-- nergizar o sustituir el tratamiento con bromocriptina por sus acciones a -- diferente nivel.

Por este motivo, se realizó el estudio de pacientes con síndromes -- de hiperprolactinemia y/o amenorreas galactorreas, efectuando pruebas de libe-- ración con metoclopramida e inhibición con nomifensin, que detallaremos a -- continuación.

DIRECTO      INDIRECTO

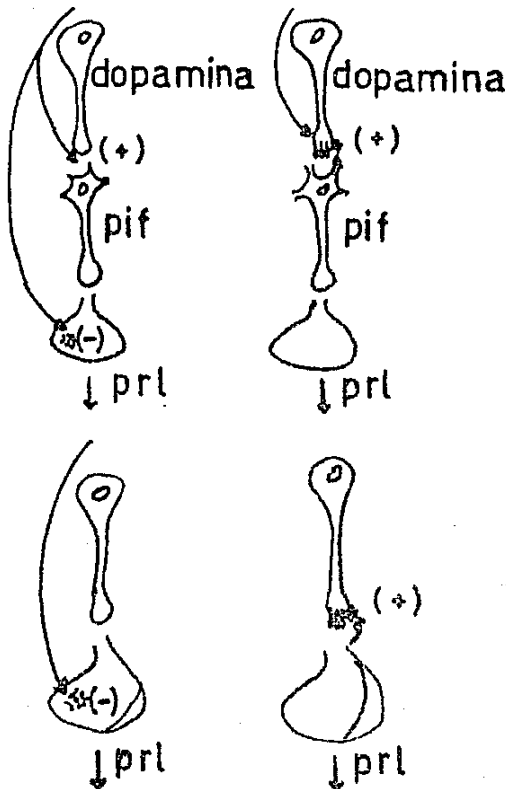


FIGURA 5.-- ESQUEMA HIPOTETICO PARA EXPLICAR LA ACCION SUPRESORA DE SECRECION DE PROLACTIN, DE DROGAS CON EFECTO AGONISTA DOPAMINERGICO DIRECTO E INDIRECTO. EN LA PARTE SUPERIOR SE OBSERVA EL POSIBLE EFECTO DE DOPAMINA Y PIF. EN LA PARTE INFERIOR, SOLO SE MUESTRA EL CONTROL POR DOPAMINA. LAS DROGAS AGONISTAS-DIRECTAS ACTUAN SOBRE RECEPTORES DOPAMINERGICOS. LAS DROGAS AGONISTAS INDIRECTAS (COMO NOMIFENSIN) QUE BLOQUEAN LA CAPTACION DE DOPAMINA (AFECTANDO RECEPTORES LOCALIZADOS-SOLO DENTRO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL)

Muller, Genzani y Morru. J Clin Endoc Metab 47: 1356, 1978.

EFFECTO DE METOCLOPRAMIDA Y DOMIFENIL EN HIPERPROLACTINEMIA Y/O AMENORREA=

GALACTORREA

Se realizó este estudio en nueve pacientes femeninas, que acudieron a la consulta Externa de Endocrinología del Hospital Darío Fernández, - I.S.S.T.E. en el período comprendido entre febrero y julio de 1982.

Sus características clínicas se presentan en el cuadro número 2, - así como en el 3. El estudio inicial comprendió: historia clínica (con datos biográficos), determinaciones hormonales basales y estudios radiológicos (placas de cráneo y poliotomografía de silla turca). Esplanimetría.

En tres de ellas (1, 2 y 3) se detectó tumoración hipofisaria -- por radiología, sin extensión suprasellar.

Sus edades oscilan entre 27 a 51 años (promedio 37).

El padecimiento tenía una duración de 2-11 años (promedio 7).

En la investigación de antecedentes de problemas psicológicos se encontró que 6 de ellas provenían de hogares conflictivos (66%). Las 9 pacientes desempeñan profesionalmente puestos de responsabilidad elevada (médico, enfermera, dentista, maestras de enseñanza superior) o son jefas de - de familia (soportan el peso total económico).

Antes del padecimiento, 8 de ellas tenían problemas menstruales: ritmo irregular, dismenorrea, tensión premenstrual o anomalías en el -- flujo. En seis de ellas, (1,2,5,6,7,9) había habido embarazos y partos normales. La paciente 6 tuvo infertilidad durante 4 años, que se resolvió con clomifeno.

En las 9 pacientes una situación importante y problemática en su vida afectiva precedió al inicio de los síntomas: en 4 de ellas, amenaza de pérdida de trabajo o posición; en las restantes 5, divorcio o situación matrimonial inestable.

Como se detalla en el cuadro: cinco de ellas tuvieron amenorrea, - (55.5%), 3 trastornos menstruales (33.3%), la restante (paciente 2) es post menopáusica. En 5 de ellas, (55.5%) se presentó hiperprolactinemia basal - (28 a 98 ng/ml, promedio 58.2 ng/ml), y las restantes 4 (44.4%) eran eupro- lactinémicas basales.

Se estudió el grado de autonomía del eje eje hipofisario y la reserva hipofisaria en pacientes con hiperprolactinemia y/o amenorrea galac-

PACIENTE	EDAD	SINTOMAS PRINCIPALES	HOGAR CONFLICTIVO	ANTECEDENTE DE TRASTORNOS MENSTRUALES	JEFE FAMILIA PROFESIONISTA	INTERACCION	
						NEUROLEP TICOS U HORMONAS	STRESS AL INICIO DEL PADECIMIENTO
1	27 u	Amenorrea-galactorrea	Si	Ritmo irregular, polimenorrea.	Si	No	Si
2	51 a	Cefalea, incontinencia cerebral transitoria	Si	Dismenorrea	Si	No	Si
3	26 a	Amenorrea-galactorrea	No	Ritmo irregular, dismenorrea severa	Si	Si	Si
4	41 a	Galactorrea, hipo-oligomenorrea	No	Ritmo irregular, dismenorrea	Si	Si	Si
5	42 a	Cefalea, amenorrea-galactorrea	Si	No	Si	No	Si
6	43 a	Amenorrea-galactorrea	Si	Oligomenorrea	Si	Si	Si
7	29 a	Opso-oligomenorrea-galactorrea, cefalea, seborrea cuero cabelludo	Si	Hipomenorrea	Si	No	Si
8	28 a	Hipo-opso-oligomenorrea galactorrea	No	Ritmo irregular, hipermenorrea	Si	No	Si
9	41 a	Amenorrea-galactorrea	Si	Hipermenorrea	Si	Si	Si

CUADRO 2: CARACTERISTICAS CLINICAS

PACIENTE	FSH	LH	PRL	OTROS	HALLAZGOS	
					RADIOLOGICOS	CAMPIMETRIA
1	1	0.5	35		Adenoma hip.	Normal
2	11.5	2.6	60	ACTH 170	Adenoma hip.	Normal
3	10.3	2.6	68		Adenoma hip.	Normal
4	6.8	15			Normal	Normal
5	68	22	7.2		Normal	Normal
6	11.5	3.2	90		Normal	Normal
7	10.3	2.8	28		Normal	Normal
8	4.2	2.7	10.5		Normal	Normal
9	1	0.5	10		Normal	Normal

CUADRO 3: CARACTERISTICAS RADIOLOGICAS, DE LABORATORIO Y CAMPIMERIA

torrea, realizando pruebas dinámicas de liberación o supresión de PRL con mg toclopramida y nomifensin.

Las determinaciones de PRL plasmático se efectuaron por método de radioinmunoensayo en el Laboratorio de Hormonas, del C.H. 20 de Noviembre, - I.S.S.S.T.E.

Todos los pacientes consintieron en participar voluntariamente en el estudio, habiéndoseles explicado en forma detallada, previamente.

Todas las pruebas dinámicas se realizaron de 8 a 12 hs, durante la primavera-verano de 1982.

#### METOCLOPRAMIDA.

Se administró intravenosamente dosis única de 10 mg de metoclopramida. Se instaló catéter corto del número 21, manteniéndolo permeable con infusión total en 3 horas de 250 mg de solución salina. Todas las pacientes en ayuno.

Se tomaron dos muestras basales, con 15 minutos de diferencia antes de la administración del medicamento. Su promedio aparece registrado como 0 minutos. Posteriormente, las muestras sanguíneas se colectaron cada 30 minutos, hasta los 180.

#### NOMIFENSIN.

En ayuno, con el mismo procedimiento, se administraron 200 mg del medicamento por vía oral.

#### RESULTADOS

Las elevaciones de los niveles de PRL plasmático aparecen en las tablas 4 y 5, en ng/ml.

En pacientes normales se han reportado elevaciones promedio a los 60 y 120 minutos de 51.05 y 46.60 ng/ml sobre el nivel basal (representa un incremento de 2.6-2.9 veces).

PRUEBA DE ESTIMULACION CON METOCLOPRAMIDA.- Todas las pacientes registraron somnolencia, a los 60-90 minutos después de la administración del medicamento.

Pacientes con evidencia radiológica de tumor.- Los primeros incrementos se observaron entre 30-60'. No se observó una elevación sostenida, ni no tendencia a presentar ascensos y descensos (pulsos) en la liberación.

En los primeros incrementos, que variaron de 17 a 174 ng/ml (promedio de 85.33 ng/ml) sobre el nivel de la basal, consideramos porcentualmente

PRUEBA DINAMICA CON METOCLOPRAMIDA

PACIENTE	0'	30'	60'	90'	120'	150'	180'	TIEMPO
1	115	88	180	150	98	150	62	PROLACTIN ng/ml
2	36	210	140	80	105	120	50	
3	98	70	115	80	90	62	80	
4	2.5	230	88	60	130	120	54	
5	6.9	170	115	98	76	66	66	
6	125	250	100	115	260	210	92	
7	22	82	100	100	68	82	68	
8	11.7	6.6	210	140	115	115	8.2	
9	5.1	170	140	170	170	170	115	

CUADRO 4: RESULTADOS DE PRUEBA DINAMICA CON METOCLOPRAMIDA



PRUEBA DINAMICA CON NOMIFENSIN

PACIENTE	0'	30'	60'	90'	120'	150'	180'	TIEMPO
1	190	150	130	180	130	100	180	
2	22	22	21	21	21	15.5	10	
3	130	180	180	190	180	180	180	
4	11.5	5.2	3.5	4	4.5	2.2	2.9	
5	2.5	5.2	1.7	2.2	4.4	-1	2.5	
6.	107	130	180	120	76	180	15	
7	11.5	15.5	10.5	11.5	11.5	7.2	9.2	
8	10.5	7.2	4.4	4.4	3.5	4.4	8.2	
9	5	6.4	4.4	5.0	5.0	3.5	8.2	

CUADRO 5: RESULTADOS DE PRUEBA DINAMICA  
CON NOMIFENSIN

Pac. 1: 56.52 %; pac. 2: 483 % y pac. 3: 17.34%. El incremento porcentual es significativamente mayor en la paciente con menor tiempo de evolución del padecimiento (pac. 2: dos años), y considerablemente menor en la paciente 3, quien tuvo la más larga evolución clínica (11 años).

Pacientes sin evidencia radiológica de tumor.- Sus incrementos iniciales (30-50') variaron de 1-91 veces sobre el nivel basal. Cuatro de ellas (pacientes 4, 5, 7 y 9) exhibieron un patrón de liberación en pulsos; cabe señalar que todas ellas tenían antecedente de ingestión previa al inicio del padecimiento de neurolépticos u hormonales.

Las pacientes 5 y 8 exhibieron un patrón de liberación de elevación sostenida, que decae gradualmente. (GRAFICA C).

Los incrementos iniciales sobre la basal fueron: pac. 4: 91 veces;- pac. 5: 23 veces; paciente 6: 1 vez (100%), paciente 8: 16 veces y, paciente 9: 32 veces.

Es significativo que las pacientes con tumores hipofisarios radiológicamente evidentes (pac. 1 y 3) muestran una respuesta de liberación semejante (GRAFICA A). Dicha respuesta es diferente a la que se observa en el tumor radiológicamente evidente de corta evolución (paciente 2).

Las pacientes sin evidencia radiológica de tumor (portadoras de probable microadenoma) y con pulsos de liberación presentan un patrón muy semejante al del tumor visible por radiología de corta evolución (GRAFICA B).

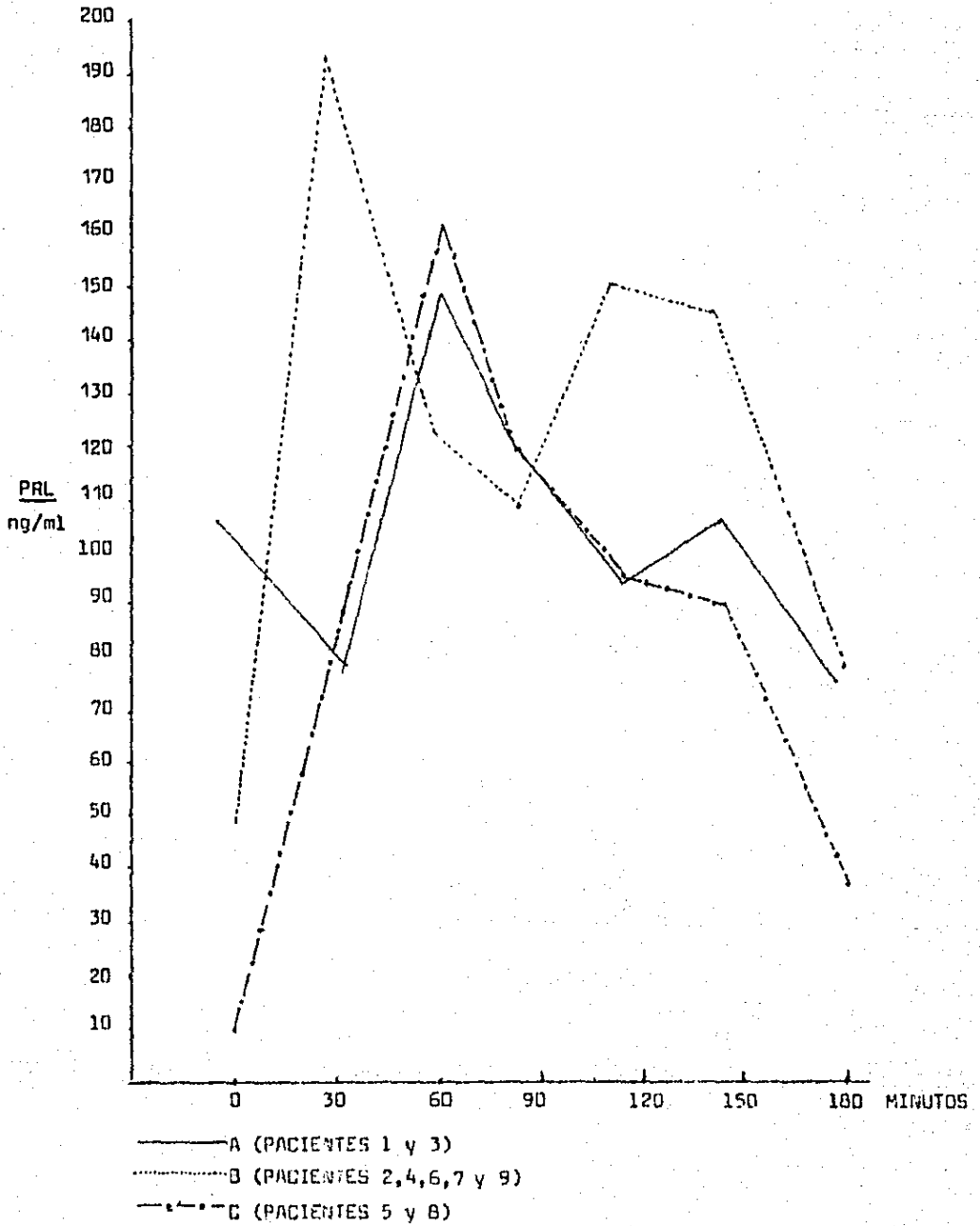
Las elevaciones medias fueron:

	0'	30'	60'	90'	120'	150'	180'
A (1-3)	106.5 ± 8.5	79 ± 32.5	147.5 ± 32.5	119 ± 31	94 ± 64	106 ± 44	75 ± 13
B (2,4,6,7,9)	41.9 ± 41.5	193 ± 67	122 ± 18	108.25 ± 34.25	150.75 ± 64.25	145.5 ± 44.5	77.5 ± 25.75
C (5-8)	9.3 ± 2.4	86.3 ± 81.7	162.5 ± 47.5	119 ± 21	95.5 ± 19.5	90.5 ± 24.5	37.1 ± 28.9

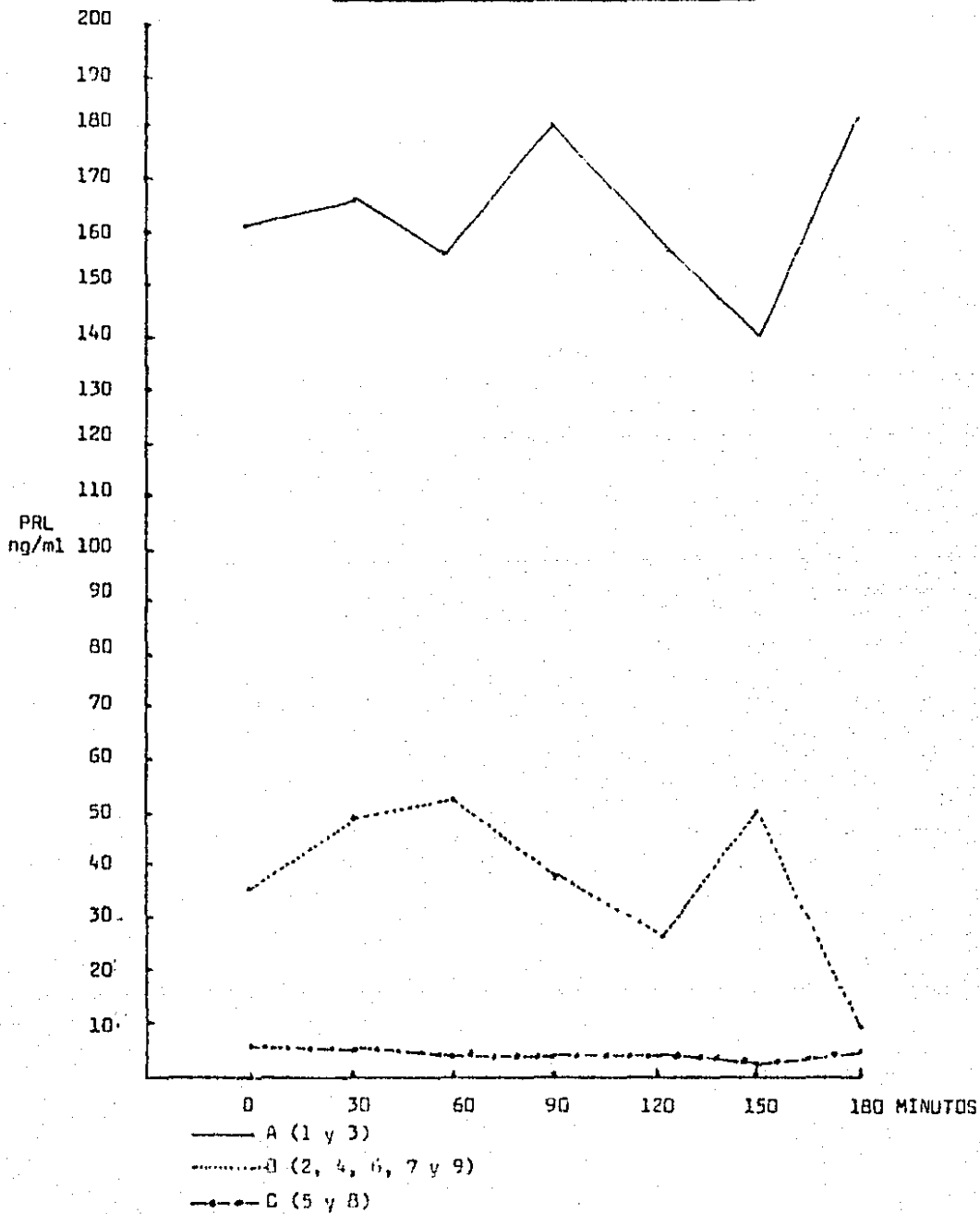
PRUEBA DE INHIBICIÓN CON NOMICENSIN.- En todas las pacientes, excepto en una (paciente 3), hubo disminución de los niveles basales, en forma tardía (150-180'). En la paciente 3 hubo una elevación de 50 ng/ml sobre la basal, que se sostuvo a lo largo de la prueba; represente un incremento del 27%.

Los parámetros promedio fueron:

PRUEBA DE ESTIMULACION CON METOCLOPRAMIDA



PRUEBA DE INHIBICION CON NOMIFENSIN



	0'	30'	60'	90'	120'	150'	180'
A	160 ± 30	165 ± 15	155 ± 25	180	155 ± 25	140 ± 40	180
B	36.375 ± 28.125	40.9 ± 35.1	52.25 ± 48.25	37.5 ± 33	26.65 ± 21.85	50.75 ± 46.75	9.275 ± 3.225
C	6.5 ± 4	6.2 ± 1	3.95 ± 0.45	4.2 ± 2	3.95 ± 0.45	2.45 ± 1.95	5.35 ± 2.85

### DISCUSION

En el estudio de Müller y cols.<sup>80</sup>, se describe al nomifensin como una prueba dinámica de gran valor en el diagnóstico diferencial de hiperprolactinemias tumorales y fisiológicas. Se establece un fundamento que carece de lógica científica, porque compara una alteración patológica (adenoma hipofisario radiológicamente visible) con una situación fisiológica (hiperprolactinemia postpartum), sin referir un parámetro de normalidad.

Como se refiere en el capítulo REPRODUCCION FEMENINA Y LACTANCIA, en el embarazo existen cambios hormonales específicos (presencia de HCG, PRL -- elevado y lactógeno placentario que genera retroalimentación positiva,<sup>81</sup> además de la elevaciones de esteroides ováricos), para regular una condición metabólica adecuada, con cambios hipotalámicos, hipofisarios, uterinos, ováricos y en glándula mamaria que persiste en postpartum. Es, por tanto, imposible equiparar dichas condiciones a las observadas en pacientes con adenoma hipofisario, en donde el desequilibrio hipotálamo-hipófisis es tan importante, que los niveles elevados de PRL plasmático no ejerzan ya efecto de retroalimentación negativa<sup>81</sup> (falta de PIF?).

En el artículo descrito, aún las pacientes con adenoma hipofisario experimentarían cierto descenso promedio, no muy importante, entre los 120---180'.

En el presente estudio, encontramos que nomifensin logra inhibir la secreción de PRL en niveles variables en 8 de las 9 pacientes (88.8%), excepto en la paciente 3, en donde aparentemente hubo estimulación. Probablemente esto esté en relación con gran autonomía del adenoma hipofisario en razón de su tamaño y/o tiempo de evolución.

De los resultados obtenidos en la estimulación con metoclopramida, resulta que:

1.- Se produce liberación de PRL aún en los casos tumorales, con --

variaciones del 17% a 91 veces los niveles basales. Dicha liberación es mayor en pacientes sin evidencia radiológica de tumor o con corto tiempo de evolución.

2.- Todas las pacientes con adenoma radiológicamente visible y cugtro sin evidencia radiológica de tumor (con antecedentes de ingestión de neurólépticos o preparados hormonales) no tuvieron una liberación sostenida al estímulo, sino "pulsos" sugiriendo una reserva "claudicante".

3.- Todas las pacientes portadoras del síndrome amenorrea-galactorrea con normoprolactinemia tuvieron una capacidad aumentada, de responder al estímulo, muy por encima de los valores observados en personas normales.

4.- Por las características de las respuestas, es más racional agrupar a las pacientes según sus datos clínicos y tiempo de evolución, que como adenomas radiológicamente visibles o no.

### CONCLUSIONES

Las causas de galactorrea pueden considerarse globalmente como fisiológicas (embarazo, lactancia, neonatal), locales (cirugía torácica, heridas en pared torácica, herpes zoster torácico, tumor mamario o derrame pleural) o daño al eje-hipotálamo-hipófisis (de etiología diversa, incluyendo adenomas y microadenomas hipofisarios).

Es necesario, realizar pruebas dinámicas de liberación de PRL en todas las pacientes portadoras de galactorrea en quienes se hayan descartado causas fisiológicas y locales, ya que existe la tendencia generalizada en considerar que las pacientes con galactorrea euprolactinémica no requieren tratamiento, aunque esta sea la condición de un microadenoma hipofisario.

Es importante también la realización de pruebas dinámicas de liberación de PRL en pacientes con manejo crónico de neurólépticos en quienes exista galactorrea, ya que podrían ser de valor pronóstico en el desarrollo de un tumor incipiente.

Existe, en condiciones normales, una reserva hipofisaria que permite una respuesta a la estimulación.<sup>124</sup> En condiciones patológicas, cuando el número de células-PRL y los gránulos de secreción aumentan, esta capacidad de respuesta al estímulo será mayor, en razón directa a la integridad del tejido hipofisario y a la conservación de las conexiones con los estímulos neuronales y vasculares. Si el tejido está destruido o dañado por la cronicidad (y tamaño) del tumor, y ha involucrado otras estructuras, poseerá

disminución de la capacidad de respuesta al estímulo, influyendo directamente su tamaño (radiológicamente visible y cronicidad) en la mencionada disminución.

Las observaciones realizadas en las nueve pacientes del estudio -- confirman lo enunciado, ya que todas tuvieron la capacidad de responder a -- los estímulos de liberación o inhibición de acuerdo al tamaño (adenoma hipofisario radiológicamente visible o microadenoma) y tiempo de evolución.

Resulta la importancia de contar con pruebas dinámicas en este tipo de pacientes, al hacer el diagnóstico y durante el seguimiento, ya que -- una capacidad de respuesta muy disminuida y persistente, podría sugerir que el tumor es susceptible de tratamiento quirúrgico.

Ocho pacientes (88.8%) tenían antecedentes de alteraciones menstruales, pudiendo resultar orientador este hecho, dentro de la etiología y fisiopatología del padecimiento: el síndrome premenstrual, caracterizado por aumento de niveles de PRL plasmático y fase lútea corta,<sup>13</sup> habla de retención de sodio y agua, con alteraciones psicológicas. El alto porcentaje de las -- pacientes del estudio que lo presentaron, sugiere que las alteraciones menstruales resaltan el terreno endocrinológico predisponente.

Se han mencionado en la literatura<sup>47,80</sup> los riesgos de los factores psicológicos en el desarrollo de adenomas hipofisarios. En el presente estudio resalta el hogar conflictivo (56% de las pacientes) pero contundentemente el hecho de un stress ocupacional crónico (100%). Además, el padecimiento se inició en todas (100%) con situaciones afectivas dramáticas.

La presencia de "pulsos" en la liberación puede correlacionar con la tendencia a perder la capacidad de reserva hipofisaria, ya que se presentan en pacientes con tumor radiológicamente visible y en aquéllas con antecedentes de ingestión de neurolépticos u hormonales (que causan aumento de liberación de PRL).

Se señala, para concluir, la utilidad de las pruebas dinámicas de liberación e inhibición, con valoración estrictamente individual, en la confirmación del diagnóstico de tumores hipofisarios secretores de PRL, además del valor pronóstico, que requerirán confirmación posterior en series -- más grandes de pacientes.

Queda pendiente establecer los valores normales de estimulación y liberación con nomifensin y metoclopramida en la ciudad de México, ya que -- su altitud es 2400 m sobre el nivel del mar y los estudios reportados en la literatura se han realizado entre 1500 y 1900 m.<sup>55</sup>

ABREVIACIONES UTILIZADAS:

ACTH	Corticotrofina, hormona adenocorticotrófica
AMP	Adenosin mono-fosfato
AMPC	Adenosin mono-fosfato cíclico
DMBA	Dimetil-benzotracene, carcinógeno mamario
DNA	Acido desoxirribonucleico
GABA	Acido gamma-amino-butírico
GABOB	Acido alfa-amino-beta hidroxibutírico
GH	Somatotrofina, hormona de crecimiento
GMP	Guanosin monofosfato
GMPC	Guanosin monofosfato cíclico
Gn RH	Hormona liberadora de gonadotropinas
FSH	Hormona folículo-estimulante
LH	Hormona luteinizante o luteotrófica
PIF	Factor inhibidor de liberación de prolactin
PRL	Prolactin
PRF	Factor liberador de prolactin
RNA	Acido ribonucleico
RNAm	Acido ribonucleico mensajero
TRH	Hormona liberadora de tirotrófina
TSH	Tirotrófina, hormona estimulante de tiroides



BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Alvarez DE. Diurnal variations on prolactin in the plasma of maturing-female rats bearing hypothalamic lesions. *Acta Endoc* 90:434-439, 1979.
- 2.- Ambrosi B, Travaglini P, Deek-Pecoz P, Bara R, Elli R, Paracchi A, Fagnola G. Effect of sulpiride-induced hyperprolactinemia on serum testosterone response to HCG in normal men. *J Clin Endoc Metab* 400:700-703, 1976.
- 3.- Andreassen B, Tyson JE. Role of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in puerperal fertility. *J Clin Endoc Metab* 42:1114-1122, 1976.
- 4.- Aono T, Shioji T, Kohno V, Veda G, Kurachi K. Pregnancy following 2-bromo-alpha-ergocryptine (CB 154)-induced ovulation in an acromegalic patient with galactorrhea and amenorrhea. *Fertil Steril* 27:341-344, 1976
- 5.- Aono T, Shioji T, Aki T, Hirota K, Nomura A, Kurachi K. Augmentation of lactation by oral administration of sulpiride. *J Clin Endoc Metab* 48: 478-482, 1978.
- 6.- Armstrong DT, Kraemer MA, Hixon JE Metabolism of progesterone by rat -- ovarian tissue. Influence of pregnant mare serum gonadotrophin and prolactin. *Biol Reprod* 12 599-608, 1975
- 7.- Anis GM Swami N, Halbreich U, Halperns FS, Sacher EJ. Prolactin changes in major depressive disorders *Am J Psychiatry* 137: 1117-1118, 1980.
- 8.- Augustine EC, McLeod RM Prolactin and growth hormone synthesis: effect of perphenazine, alpha-methyl-tyrosine and estrogen in different thyroid states *Proc Soc Exp Biol Med* 150: 551-556, 1975.
- 9.- Avis JP, Ojeda SR. Hyperprolactinemia induced precocious puberty in female rat: ovarian site of action?. *Endocrinology* 103-924-935, 1978
- 10.- Bar RS, Mazzaferrri EL Alarhey WB. Primary empty sella, galactorrhea, hyperprolactinemia and renal tubular acidosis. *Am J Med* 59:803-806, 1975
- 11.- Benker G, Hackenberg K, Hamburger B, Reisswein D. Effects of growth hormone release inhibitor hormone and bromocriptine (CB 154) in states of abnormal pituitary-adrenal function. *Clin Endoc* 5: 187-190, 1976.
- 12.- Benker G, Zeh W, Hackenberg K, Hamburger B, Gunnewig H, Reisswein D. Long term treatment of acromegaly with bromocriptine: postprandial HGH levels response to TRH and glucose administration. *Horm Metab Res* 8:291-5, 1976
- 13.- Benedek-Janzmann LJ, Sternthal V. Late suppression of lactation with bromocriptine therapy. *Practitioner* 216: 450-454, 1976.
- 14.- Berg T Nillius SJ Wide L. Bromocriptine treatment of 42 hyperprolactinemic women with secondary amenorrhea. *Acta Endocrin* 88: 435-451, 1978.
- 15.- Bohnet HG, Dahlen HG, Wuttke W, Schneider HPG. Hyperprolactinemic anovulatory syndrome. *J Clin Endoc Metab* 42: 132-143, 1976
- 16.- Brown GM, Garfinkel PE, Warsh JJ Stancer HC Effect of carbidopa on prolactin, growth hormone and cortisol secretion in man. *J Clin Endoc Metab* 43:226-239 1975.
- 17.- Boyer RM, Kaplan S, Weitzman ED, Hellman L. Pituitary microadenoma and hyperprolactinemia: a cause of unexplained secondary amenorrhea. *N Eng. J Med* 294:283-285, 1976.
- 18.- Burman KD, Diamond RC, Noel GL, Earll JM, Frantz AG, Wartofsky L. Klinefelter's syndrome: examination of thyroid function and the TSH and prolactin responses to TRH prior and after testosterone administration. *J. Clin Endoc Metabol* 41: 1161-1166, 1975.
- 19.- Canales ES, Garrido JT, Zárate A, Mason M, Soria J. Effect of ergonovine on prolactin secretion and milk let down. *Obstet Gynecol* 48:228-229, 1975.

- 20.- Canales ES, Garrido JT, Zárata A, Mason M, Molina M. The influence of - pyridoxine on prolactin secretion and milk production in women. Br J -- Obstet Gynaecol 83: 397, 1976.
- 21.- Carlson HE, Brickman AS, Bottazzo GF. Prolactin deficiency in pseudo-hy-poparathyroidism. New Engl J Med 296: 140-144, 1976
- 22.- Catania A, Cantalamessa L, Reschini E. Plasma prolactin response to lu-teinizin hormone release in acromegalic patients J Clin Endoc Metab 43: 689-691 1976
- 23.- Cathcpole BN. Breast size and cancer Brit Med J 1:776, 1976.
- 24.- Cole EN, Golder MP, Griffiths K. Prolactin in human breast tumours. J-- Endocrinol 69:49 1976
- 25.- Chang MO, Nikitovith-Winer MJ Correlation between suckling-induced chan-ges in the ultrastructure of mammatrophs and prolactin release. Cell -- Tissue Res 166: 399-406 1976
- 26.- Dannies PS, Gautvik KH, Tashjiar AH. A possible role of cyclic AMP in-mediating the effects of thyrotropin releasing hormone on prolactin --- release and on prolactin and growth hormone synthesis in pituitary cell in culture. Endocrinology 98: 1147-1159, 1976
- 27.- Del Pozo E, Brun del Re R, Hinselmann M. Lack of effect of methyl-ergo-novine on postpartum lactation Am J Obstet Gynec 123: 845-846, 1976.
- 28.- Delitala G, Masala A, Alagna S, Devilla L. Effect of pyridoxine on hu-man hypophyseal trophic hormone release: a possible stimulation of hypo-thalamic dopaminergic pathway. J Clin Endoc Metab 42:603-606, 1976.
- 29.- Donoso AD, Banyan AM, Barzino MI. Prolactin and luteinizing hormone re-lease after intraventricular injection of histamine in rats. J Endocrin 68: 171-172, 1976
- 30.- Dung HC. Evidence of prolactin cell deficiency in connection with low--reproductive efficiency of female "torpid" mice. J Reprod Fertil 45:91-99, 1975.
- 31.- Evans GA, Rosenfeld MG. Cell free synthesis of prolactin precursor dir-ected mRNA cultured rat pituitary cells. J Biol Chem 251:2842-2847, 1976.
- 32.- Field B, Coore HG. Control of rat mammary glandpyruvate dehydrogenase by insulin and prolactin. Biochem J 156: 33-7, 1976.
- 33.- Fioretti P, Melis GB, Paoletti, AM, Parodo G, Caminiti F, Corsini GU, Mer-tini L. Alpha amino beta hydroxybutiric acid stimulates prolactin and--growth hormone release in normal women. J Clin Endoc Metab 47: 1136----1340, 1978.
- 34.- Flaxman BA, Dyckman J, Feldman A. Effect of Prolactin in maintenance --prelactating human mammary gland in vitro. In Vitro 12: 467-471, 1976.
- 35.- Forstbach G, Ayala A, Sorie J, Arovedo F, Mason M, Canales ES, Zárata A. Secretion of prolactin in normal newborns and anencephalic infants. Arch Invest Medica 7: 85-90, 1976.
- 36.- Fossati P, Strauch G, Tournesire J. Study of the action of bromocriptine in hyperprolactinemic states. Results of a cooperative trial in 135 pa-tients. Nouv. Press Med 5: 1687-1691, 1976.
- 37.- Gala RR, Shinghakhwint A, Brennan MJ. Studies on prolactin in human se-rum, urine and milk. Horm Res 6:310-20. 1976.
- 38.- Gautvik KH, Kriz M. Measurements of prolactin and growth hormone synthe-sis and secretion by rat pituitary cells in culture. Endocrinology 98:--344-351, 1976.
- 39.- Gil Ad I, Zambatti F, Carruba MO, Vicentini L, Muller ED. Stimulatory -for brain serotonergic system on prolactin secretion in the male rat. Proc Soc Exp Biol Med 151: 512-518, 1976.

- 40.- Glass MR, Williams JW, Sut: WRM Edwards RL. Basal serum prolactin values and responses to the administration of thyrotrophin releasing hormone, (TRH) in women with amenorrhoea. Br J Obstet Gynaecol 83:499-501, 1976.
- 41.- Grandison L, Meites J. Evidence for adrenergic mediation of cholinergic inhibition of prolactin release. Endocrinology 89:775-779, 1976.
- 42.- Hagen C, Olgaard K, Mc Neilly AS, Fisher R. Prolactin and the pituitary gonadal axis in male uraemic patients on regular dialysis. Acta Endocrinol 82: 29-38 1976
- 43.- Halmi NS, Parsons JA, Erlandson SL, Duallie T. Prolactin and growth hormone cells in the human hypophysis: a study with immunoenzyme, histochemistry and differential staining. Cell Tissue Res 158: 497-507, 1975.
- 44.- Harada Y. Pituitary role in growth of metastasizing MAMT-1 mammary carcinoma in rats. Cancer Res 36: 18-22, 1976.
- 45.- Haus C, Lakatus DJ, Helberg F, Helber C, Cornelisse G, Sackett LL, Berg HG, Kawasaki T, Ueno M, Uezono K, Matsuoaka M, Omae T. Chronobiological studies of plasma prolactin in women in Kyushu, Japan and Minnesota USA J Clin Endocr Metab 51: 632-640, 1980.
- 46.- Horn K, Erhardt F, Fahlbusch R, Pickard CR, Von Werder K, Scriba PC. Recurrent goiter, hyperthyroidism, galactorrhea and amenorrhoea due to a thyrotropin and prolactin producing pituitary tumor. J Clin Endoc Metab 43: 137-143, 1976.
- 47.- Horrobin DH. Prolactin Vol 5. Annual Research Reviews. Churchill-Livingstone, 1977.
- 48.- Horrobin DH, Mtabaji JS, Manku MD Physiological cortisol levels block - the inhibition of vascular reactivity produced by prolactin. Endocrinology 99:406-410, 1976.
- 49.- Horrobin DH, Mtabaji JP, Karmali RA, Manku MD, Nassar BA. Prolactin and mental illness Postgrs Med J 52: 79-86, 1976.
- 50.- Hunzicker-Dunn H, Birnbaumer L. Adenyl-cyclase activities in ovarian tissues. III Regulation of responsiveness to LH, FSH and PGE 1 in the prepubertal cycling pregnant and pseudopregnant rat. Endocrinology 99: 198-210, 1976.
- 51.- Isselbacher KJ, Adams RD, Braunwald E, Petersdorf AG, Wilson JD. PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE. Mc Graw Hill 9th ed. 1981.
- 52.- Jacobs HS, Franks S, Murray MAF, Hull MGR, Steele SJ, Nabarro JDN Clinical and endocrine features of hyperprolactinemia Clin Endocr 5:439-454, 1976
- 53.- Jones GE, Boyne AR. Oestradiol stimulation of prolactin release from canine pituitary in culture. Acta endocrinol 82: 706-709 1976.
- 54.- Karmali RA, Horrobin DH, The effect of prolactin on the response of human lymphocytes to phytohaemagglutinin. Br J Obstet Gynae 83:904-7, 1976.
- 55.- Karmali RA, Parke L, Weatherley C, Horrobin DH. Plasma prolactin levels during a stimulated dive. Br Med J 2: 237, 1976.
- 56.- Karmali RA, Schiller P, Horrobin DH Prostaglandin can prevent the binding of chloroquine to calf thymus DNA. Prostaglandins 12:463-464, 1976.
- 57.- Kennedy TG, Gidey Baird AA. Extra-ovarian effects of bovine prolactin - a growth hormone on the vagina of the mouse. Aust J Biol Sci 81:399-405, 1976.
- 58.- Kerdelhue B, Catin S, Kordon G, Outiez M. Delayed effect of in vivo - RR immunoneutralization on gonadotropins and prolactin secretion in the female rat. Endocrinology 98:1539-1549, 1976.
- 59.- Kizer, JS, Palkovits M, Tappaz M, Kobobian J, Brownstein MJ. Distribution of releasing factors, biogenic amines and related enzymes in the bovine median eminence. Endocrinology 98: 685-695, 1976.
- 60.- Kolakowska T, Wiles OH, Gelder MC, Mc Neilly AS. Clinical significance of plasma choroleptin levels. II Plasma levels of the drug, some of its metabolites and prolactin in patients receiving long-term pheno-

- tiazine treatment. *Psychopharmacology* 49:171-177, 1976.
- 61.- Köster G, Brauer H. Effect of dexamethasone-17 beta on the metabolism of-noradrenaline in brain slices of ovariectomized rats. *Acta Endocrinol* - 98: 1-7 1981
  - 62.- Kopelman PG, White N, Pilkington TR, Jeffcoate SL. Impaired hypothalamic-control of prolactin secretion in massive obesity. *Lancet* 1:747-750,1979
  - 63.- Kovacs K, Corneblum B, Strek AM, Penz G, Eria C. Localization of prolactin in craniopharyngeal pituitary adenomas: study of human necropsy material by immunohistochemical techniques. *J Clin Pathol* 29:250-259, 1976
  - 64.- Lamber. RA. In Neuroendocrinology symposium. *Acta Endocrinol* 89 Suppl.- 226: 6
  - 65.- Larson BA, Sinks W, Vanter Lann EP. Serum growth hormone and prolactin during and after the development of the obese hyperglycemic syndrome.
  - 66.- Lee, PA. The relationship of concentrations of serum hormones to pubertal gynecomastia. *J Pediatr* 86: 212-215, 1975.
  - 67.- Leonardelli. J Effects of prolactin injected intraventricularly on hypothalamic LH RH neurons in the male guinea pig *Ann Endocr (Paris)* 37:324 1976.
  - 68.- Léppälouto J. Opiate peptides in brain. *Neuroendocrinol Symposium. Acta Endocrin* 89 Suppl 220 24.
  - 69.- Libertun C, Mc Conn SR. The possible role of histamine in the control of prolactin and gonadotrophin release. *Neuroendocrinology* 20:118-120,- 1978.
  - 70.- Lincoln BA Light induced rhythms of prolactin secretion in the rat and the effect of cranial sympathectomy. *Acta Endocrin* 91:421-427, 1979.
  - 71.- Mancini AM, Sulzhen A, Vargas CA, Dabeljuk L, Aparicio AB Effect of sulpiride on serum prolactin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 42: 181-184, 1976.
  - 72.- Maurer RA, Stone B, Gorski J. Cell free synthesis of a large translation product of prolactin messenger RNA. *J Biol Chem* 251:2801-7, 1976.
  - 73.- Mc Callum, Sower JR, Herberman JM, Studerant GAL. Metoclopramide stimulates prolactin secretion in man *J Clin Endoc Metab* 42 1149-1152, 1975.
  - 74.- Mc Gregor AM, Sculion MF, Hall K, Cook DB, Hall R. Reduction in size of a pituitary tumor by bromocryptine therapy *N Engl J Med* 300:291-293, --- 1979.
  - 75.- Mc Saffin AL, Gavin JR, Lashall MA, Gordon P, Roth J. Water soluble specific growth hormone binding sites from cultured human lymphocytes preparations and partial characterization. *Endocrinology* 95:1401-1407,1976
  - 76.- Mc Intosh EM. Treatment of women with the galactorrhea amenorrhea syndrome with pyridoxine (vitamine B 6) *J Clin Endoc Metab* 42: 1192-1195 1976
  - 77.- Mc Neilly AB, Sharpe RM, Davidson DC, Fraser RM. Inhibition on gonadotrophin secretion induced prolactinemia in the male rat *J Endocrinol* 79: 596-599, 1976.
  - 78.- Mesa F, Enjilbert A, Carbynell L, Priam M, Kordan C. Effect of suckling on plasma prolactin and hypothalamic monoamine levels in the rat. *Endocrinology* 96: 445-51, 1976.
  - 79.- Mochizuki K, Morikawa H, Kawaguchi K, Tojo S. Growth hormone, prolactin and chorionic somato-motropin in normal and molar pregnancy. *J Clin-Endoc Metab* 43: 614-621, 1975.
  - 80.- Müller EE, Genazzani AR, Murru S. Bromocriptine a diagnostic test in hyperprolactinemic states. *J Clin Endoc Metab* 47: 1352-1357, 1978

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

81.- Nagasawa H, Yonai T, Yamouchi K. Inhibition of pituitary prolactin secretion by human placental l growth in rats. J Endoc 70:339-346, 1976

82.- Nakano H, Facsett CP, Conn SW. Dynamic dissociation and short term -- culture of isolate rat anterior pituitary cells for studies on control of hormone secretion. Endocrinology 98: 278-286, 1976.

83.- Northrup BE, Hyamr JC, Bergland RD. Changes in human pituitary prolactin cells in association with breast cancer. Surg Forum 26: 479,480, 1971.

84.- Nunes MCP, Gouirho LS, Salazar-Jorge C, Santos RA, Mendicis JS, Souza I. Psychosomatic factors in patients with hyperprolactinemia y/o galactorrhoea Obstet Gynec 55: 591-594, 1980

85.- Ohya S, Kato Y, Chih ra K, Inara H. Plasma prolactin response to thyrotropin releasing hormone in patients with breast cancer. Cancer 37:1412-1416, 1976.

86.- Peillon F, Racadet J, Olivier L, Racadet S, Vila Marcile C. Prolactin - adenomas: a morphological study. Correlation between clinical and histomital data in 91 cases. Ann Endocrin (Paris) 36: 277-278, 1975.

87.- Perry-Keene DA, Werna GL, Martin FR. Pregnancy following bromocriptine therapy for the amenorrhea-galactorrhea syndrome due to a pituitary tumor Med J Aust 2: 602-604, 1976.

88.- Portioli I, Modena G, Fantanini C, Galleli A, Gotti C. IRI-sulpiride interactions on prolactin secretion Nouv Press Med 5: 931 1976.

89.- Pryor Jones RA, Kennedy SJ, Sullivan JP, Jenkins JJ Effect of bromocriptine, somatostatin and 17-beta oestradiol on hormone secretion and ultrastructural of human pituitary tumours in vitro. Acta Endocr 98:14-23, 1981.

90.- Rillems JC, Anderson LD. Rapid Interception of prolactin with mammary -- Moll Cell Endocrinol 4: 131-137, 1975.

91.- Robert F, Hardy J. Prolactin secreting adenomas. A light and electron - microscopical study. Arch Pathol 99: 625-633, 1975

92.- Roitman A, Asa S, Kauli R, Laron Z. Obesity and enlarged testis. A new syndrome? Arch Dis Child 55:647-649, 1980.

93.- Robyn C, Vekemans M, Coufriez A, L'Hermite M. Effects of sulpiride-induced hyperprolactinemia on circulating gonadotrophins and sex steroids cycle. J Med Sci 5: 16, 1976.

94.- Rosenberg SM, Riddick OH. Dynamic pituitary testing in female with Kallman's syndrome and associated cardiac anomaly. Obstet Gynec 48:230-232 1976.

95.- Saidi M, Wenn RV, Sharif F. Bromocriptine for male infertility. Lancet 1:250-251, 1977

96.- Schally AV, Dupont A, Arimura A, Takahara J, Redding JW, Clemens J, --- Shear C. Purification of a catecholamine-rich fraction with prolactin release-inhibiting factor activity from porcine hypothalamus. Acta Endocrin 82:1-14, 1976.

97.- Schwid-Gollwitzer M, Saxena BB. Radioimmunoassay of human prolactin. Acta Endocrinol 80: 262-274, 1975

98.- Sheth ARD, Vaidya BA, Raiker RS. Presence of prolactin in human cervical mucus. Fertil Steril 27: 397-398, 1976

99.- Seppala M, Hirvonen E, Ranta I. Hyperprolactinemia and luteal insufficiency. Lancet 1 229-230, 1976

100.- Seppala M, Hirvonen E, Ranta I. Bromocriptine treatment of secondary amenorrhea. Lancet 1:1156-1157, 1976.

- 101.- Sherman BM, Harris CE, Schlechte J, Duello TM, Halmi NS, Van Gilder J.-  
Chapler FK, Grønneil SK. Pathogenesis of prolactin secreting pituitary --  
adenomas. *Lancet* 2: 1019-1021, 1978
- 102.- Shiino M, Rennels EG. Recovery of rat prolactin-cells following cessa-  
tion estrogen treatment. *Anat Rec* 185:21-48, 1976
- 103.- Singer AL, Sherwin PP, Dun AS, Appleton MM. Cyclic nucleotide phospho--  
diesterases in neoplastic and non-neoplastic human mammary tissues. *Cancer Res* 36: 60-66, 1976
- 104.- Skegg DGC, Mathews JD, Guillebaud J, Vessey MP, Biswas S, Ferguson KM,--  
Mitchin Y, Mansfield MD, Sommerville IT. Hormonal assessment before and-  
after vasectomy. *Brit Med J* 1: 621-622, 1976.
- 105.- Sowers JR, Mc Callum RW, Hershman JM, Carlson HE, Studervan RAL, Meyers  
W. Comparison of metoclopramide with other dynamic test of prolactin --  
secretion. *J Clin Endoc Metab* 43: 679-681, 1976
- 106.- Spark RF, Dickstein G. Bromocriptine and endocrine disorders. *Ann Int-  
Med* 90: 949-956, 1979.
- 107.- Steiner J, Caser J, Mashiter K, Dawes I, Fraser TR, Breckenridge A. Ef-  
fects of methyl dopa on prolactin and growth hormone. *Br Med J* 1: 1186--  
1188, 1976.
- 108.- Stempel LE. Bromocryptine and the galactorrhea-amenorrhea syndrome-  
*Ann Intern Med* 85: 401-403, 1976.
- 109.- Subramanian HG, Lawson DM, Gala RR. The effects of methoxyflurane and-  
ether alone or in combination with apomorphine and Br-alpha-ergocryptine  
(CB 154) on prolactin release in ovariectomized, estrogen treated --  
rats. *Life Sci* 18: 305-310, 1976.
- 110.- Sun GY, Leung BS. Changes in phospholipids and acyl group composition of  
rat mammary gland during pregnant, lactating and post-weaning periods.-  
*Lipids* 11: 322-327, 1976.
- 111.- Szabo M, Fraumeni LA. Dissociation of prolactin releasing activity from-  
throtropin releasing hormone in porcine stalk median eminence. *Endocrin-  
ology* 98: 1451-1459, 1976.
- 112.- Tohnesson O, Møkkfeldt T. Topographic aspects of hypothalamic hormones --  
and neurotransmitters. *Acta endocrin* 89. Supp 220 11-12, 1978
- 113.- Travaglini P, Ambrosi P, Beck-Pecoz R, Rondani M, Bara R, Weber G. Hypo-  
thalamic-pituitary-ovarian function in hyperprolactinemic women. *J Endo-  
crinol Invest* 1:39-45, 1978.
- 114.- Tuomisto J. Pharmacological Intervention of the pituitary-hypothalamic-  
relationship *Acta Endocrin* 89. Supp 220, 9-10, 1978.
- 115.- Turpen C, Dunn JC. The effect of surgical isolation or ablation of the-  
medial basal hypothalamus, on serum prolactin levels in male rats. *Neu-  
roendocrinology* 20: 224-234, 1976.
- 117.- Tyson JE, Austin K, Farinholt J, Fiedler J. Endocrine and metabolic res-  
ponse to acute starvation, in human gestation. *Am J Obstet Gynec* 125:  
1073-1084, 1976.
- 118.- Valero D, Blanquet P, Aubert C. Effect of the administration of the 9--  
12 dimetil benzotriacene on the plasma and pituitary levels of prolac-  
tin in rats during the estrous cycle *CRAcad Sci (Paris)* 282: 1179-1182  
1976.
- 119.-Van der Gugten AA, Sabulcka PC, Van Galen GH, Kwa HG. Prolactin stimula-  
tion with L-dopa: decrease and restoration of plasma prolactin levels-  
in the rat by a peripheral process. *J Endoc* 68: 369,381, 1976.
- 120.- Von Senterp C, Weir BMR, Shnitka T. Characterization of a pituitary sto-  
pe. *Am J Medicine* 949-954, 1980.

- 121.- Yen SSC, Lasley B, Wang C, Ehara Y. Steroid modulation of the hypothalamic pituitary system in the secretion of reproductive hormones. *J Steroid Biochem* 6: 1047-1053, 1975.
- 122.- York DH, Sailer FL, Kraicer J. The effects of synthetic TRH on transmembrane potential and membrane resistance of adenohypophysial cells. *Can J Physiol Pharmacol* 53: 777-786, 1975.
- 123.- Zérate A, Canales ES, Sorio J, Jacobs LS, Daughaday WN, Kastin AJ, Schally AV. Gonadotropin and prolactin secretion in human pseudopregnancy: effect of synthetic luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) and thyrotropin releasing hormone (TRH). *Ann Endocrinol (Paris)* 39:445-50, 1974
- 124.- Jeske W. The effect of metoclopramide, TRH and L-dopa on prolactin secretion in pituitary adenoma and in "functional" galactorrhea syndrome. *Acta Endocrinol* 91: 385-396, 1979.
- 125.- Benveniste, R, Helman JD, Orth DN, Mc Kenna TJ, Nicholson WE Rabinowitz D. Circulating big-human prolactin conversion to small human prolactin by reduction of disulfide bonds. *J Clin Endoc Metab* 48: 1336-1340