

11217
11

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES



CURSO DE ESPECIALIZACION EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

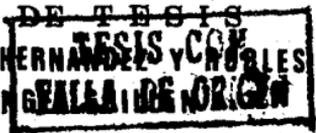
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
CENTRO HOSPITALARIO IGNACIO ZARAGOZA
ISSSTE

EFFECTO DE LA L-DOPA CARBIDOPA SOBRE LOS
NIVELES CIRCULANTES DE PROLACTINA EN
EL PUERPERIO INMEDIATO.

TESIS DE POST-GRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO
GINECO-OBSTETRA

P R E S E N T A E L:
DR. EMILIANO LOPEZ PEREYRA

DIRECTOR DE TESIS
DR. LUIS FERNANDO HERNANDEZ Y NOBLES
DR. MIGUEL ANGEL GALLA DE ORICEN



MEXICO, D. F. 1983



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

I N D I C E

	Pág.
INTRODUCCION	1
GENERALIDADES	3
MATERIAL Y METODOS	20
RESULTADOS	26
DISCUSION	35
RESUMEN Y CONCLUSIONES	41
BIBLIOGRAFIA	51

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

La congestión y la hipersensibilidad mamarias son las quejas más frecuentes referidas por las pacientes que cursan el puerperio, con las consiguientes repercusiones laborales, sociales y sexuales, tales como alejamientos, ausentismos y otros. Si bien cuando la madre cumple su función de lactación, esas molestias se encuentran altamente compensadas.

Sin embargo, existe un grupo de madres que por razones sociales o médicas se ven incapacitadas para lactar y no por esto van a involucionar los efectos endócrinos-prolactinos, estrógenos y gestágenos implícitos del embarazo sobre la glándula mamaria.

Con este fin se han propuesto numerosos métodos terapéuticos con la finalidad de inhibir la lactopoyesis, que va desde la aplicación de hielo local hasta el uso de hormonas y antihormonas.

Conociendo el papel preponderante que desem

peña la prolactina en la galactogénesis, nuestra inquietud es emplear un derivado dopaminérgico, - buscando inhibir la secreción láctea y liberar -- las molestias clínicas de la paciente puérpera -- que no lacta.

GENERALIDADES

Probablemente la glándula mamaria sea el órgano blanco endócrino más complejo de toda la economía, ya que, para alcanzar su madurez y posteriormente cumplir en forma satisfactoria con la lactancia, requiere de la participación del hipotálamo, la hipófisis, la tiroides, la suprarrenales, el páncreas, los ovarios, la placenta y un reflejo neuroendócrino que se conjuntan en un mecanismo que hasta la fecha no ha sido totalmente decifrado.

No es el interés principal de la presente tesis, exponer en detalle la participación pluri-glandular en el desarrollo y en la función de la glándula mamaria, sino el papel que desempeña la prolactina dentro de todo este contexto, aunque como no es posible presentarla como un factor aislado, se mencionarán las interrelaciones endócrinas brevemente, haciendo la salvedad que muchos hechos se encuentran aún dentro del campo de la hipótesis y la especulación científica.

La prolactina como hormona hipofisiaria bien

identificada en los animales, se reconoció inicialmente como resultado de su capacidad para inducir secreción de leche en la coneja pseudogestante (1) hace aproximadamente 50 años. Como hormona hipofisiaria específica en la especie humana, fue identificada y aislada por primera vez en 1971 (2).

La prolactina es una hormona polipéptida cuya estructura química la hace totalmente distinta, -- con algunas semejanzas estructurales con la somatotropina y con el lactógeno placentario humano, -- comparte asimismo algunas propiedades biológicas y aunque las tres tienen efecto lactogénico, la prolactina es notablemente más activa en este renglón; se trata de una hormona constituida por 198 aminoácidos en cadena, con peso molecular de 22,000 y libre de carbohidratos.

La prolactina es elaborada en la hipófisis anterior, en donde se encuentran las células lactotropas que son unas de los cinco tipos celulares que a la fecha se han podido identificar, los otros cuatro son: 1.- Corticotrópicas, 2.- Tirotrópicas, 3.- Gonadotrópicas y 4.- Somatotrópicas (3), -- cada célula se halla asociada a una hormona, con algunas excepciones. Las células lactotrópicas pueden tener reacciones cruzadas con las de somatotropina, se tiñen con colorantes acidófilos, son poligonales y sus gránulos tienden a marginarse, el re-

tículo endoplásmico se presenta en laminillas - rugosas, constituyen el 20 por ciento de las células hipofisarias, aunque ésto, depende en -- gran medida de los estados fisiológicos (embarazo) (15).

La secreción de las hormonas hipofisarias anteriores, está regulada por el sistema nervioso central por medio de péptidos o neurotransmisores liberadores o inhibitorios que se vacían- en el sistema porta-hipofisario; en el caso - de la prolactina, se trata de un factor inhibi- torio, que a la fecha se encuentra aún en discusión, aunque hay evidencias claras que hacen suponer que se trata de la dopamina (4); en algunas especies de aves, se ha aislado un factor - liberador de prolactina hipotalámico que no se- ha dilucidado en el humano, sin embargo hay la- posibilidad de que la hormona liberadora de ti- roxina actúe en este mecanismo (5).

La prolactina puede encontrarse en el suero fetal desde las 16 semanas de gestación y es posible determinarla también en los prepúberes en niveles oscilantes entre 2 y 12 ng/ml durante - la pubertad los niveles de prolactina no cambian en los varones, en tanto que en las mujeres hay un incremento uniforme que persiste hasta alcanzar las concentraciones propias de la -

adulta (3 a 30 ng/ml) (6): Este nivel alto es provocado por el incremento de los estrógenos circulantes (7). En la mujer adulta las concentraciones varían en forma episódica sin guardar regularidad ni ritmicidad durante el ciclo menstrual, - se encuentra más elevada por la noche a 4-5 horas de sueño; otros factores como el stress, los cambios emocionales, actividades, etc., asimismo influyen en la prolactinemia (8). Algunos investigadores (9), han apreciado que el nivel de la hormona aumenta en la parte media del ciclo y se mantiene elevada durante toda la fase luteínica, íntimamente se relaciona con los niveles estrogénicos; como hecho curioso, es también en esta etapa cuando se eleva la secreción de TRH (posible - factor liberador encontrado en las aves) (10).

Durante el embarazo, los niveles de prolactina aumentan progresivamente a partir de la séptima semana de gestación hasta el término (6), pudiendo alcanzarse niveles 20 veces más de sus basales, que se debe a la importante estrogenemia - (11), mientras que en el líquido amniótico se encuentran al inicio del embarazo hasta 2500 ng/ml - para ir descendiendo progresivamente y tener al término 350 ng/ml al igual que en la mujer no embarazada, se presentan variaciones continuas con la prolactinemia máxima durante el sueño. A pesar de que durante el embarazo se encuentran to--

das las hormonas necesarias y en cantidades adecuadas para iniciar la lactogénesis (prolactina, estrógenos, progesterona, lactógeno, placentario, etc.), ésto no ocurre debido al efecto inhibitorio de los estrógenos sobre la prolactina así pues - existe un efecto paradójico durante el embarazo, al ser los propios estrógenos los que elevan el nivel de la prolactina inicialmente (12).

En el momento del parto y del alumbramiento, cesa el efecto represivo de los estrógenos sobre la prolactina y ésta, en comunión con la insulina y la hidrocortisona, favorecen la síntesis de RNAm de caseína con lo que se inicia la producción láctea, que se hace aparente entre el segundo y tercer día del puerperio; sin embargo, los niveles de la prolactina casi inmediatamente después del alumbramiento, inician un descenso que a los siete días del puerperio llegó hasta el 50% de su nivel gestacional (100 ng/ml), de una manera menos rápida continúan decreciendo sus niveles hasta alcanzar el valor previo al embarazo entre el cuarto y sexto mes después del parto (13).

Durante la lactancia, y hasta el cuarto o sexto mes, es posible encontrar elevaciones importantes de la prolactinemia en el momento de la succión (puede ser hasta 10 ó 20 veces sobre-

su nivel habitual), algunos autores lo relacionan con el reflejo neuroendócrino (14).

La galactogénesis y la galactopoyesis, como mencionamos anteriormente son el resultado de un efecto pluriglandular, nos limitaremos únicamente a exponer a continuación someramente el papel que desempeña la glándula hipófisis en el mismo: al hacerse presente el estímulo de la succión, hay en el hipotálamo basal un efecto supresivo sobre el IFP (dopamina o algún neurotransmisor muy similar), con lo que se liberan grandes cantidades de prolactina en la circulación general, provocando el llenado de leche en la glándula mamaria; recordamos en este momento el posible efecto de la TRH como factor liberador, aunque en el humano, las variaciones normales y patológicas de la prolactinemia se explican mejor a través del IFB (5), gracias a la producción de caseína, ácidos grasos y lactosa, asimismo, la succión del pezón provoca la liberación de occitocina por la hipófisis posterior que favorece la eyección láctea a través de un arco reflejo aferente que estimula los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo que sintetizan la occitocina de donde es transportada a la neurohipófisis, y a través de la circulación general llega a las miofibrillas alveolares para vaciarlas. Finalmente para que la leche sea óptima en cantidad y calidad, se requiere de-

la presencia tiroxina, insulina, cortisol, buena alimentación y medio ambiente adecuado.

Después del cuarto mes postparto, ya no es necesaria la prolactina para la lactogénesis y la succión parece ser el único estimulante requerido.

Sin embargo existen ciertas circunstancias en las cuales hay necesidad de suspender la lactancia de muy variada índole que van desde las puramente médicas hasta las sociales.

Las indicaciones son:

Razones de tipo social: que no deseen lactar.

Patología mamaria : infecciones mamarias, malformaciones del pezón, infartos mamarios, pezón umbilicado.

Patología del recién nacido: obitos, prematuros, calificaciones bajas de Apgar.

Con este fin se han propuesto y se siguen empleando numerosos métodos terapéuticos:

Suspensión de la succión por parte del recién nacido.

Comprimir en forma ajustada las glándulas mamarias por 48 a 72 horas.

Aplicación de hielo sobre las mamas.

También se han usado fármacos; como son los siguientes:

Estrógenos: son más efectivos cuando se administran inmediatamente postparto antes de la lactancia; se han empleado: etinilestradiol durante cinco a siete días a dosis de 0.1 a 0.15 mg por día; dietilestilbestrol 5 mg diarios durante cinco días, seguida de dosis menores durante varios días más. Estos actúan inhibiendo la prolactina - (21) (26) (24).

Andrógenos: también han resultado muy efectivos en dosis de 50 a 100 mg de ésteres de testosterona durante 1 a 4 días en el postparto, al igual que los estrógenos deben iniciarse en el postparto inmediato (17).

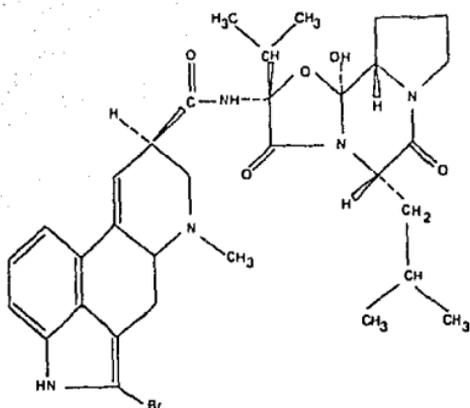
Piribedil un agonista dopaminérgico: éste actúa aumentando FIP o actuando sobre las células galactótropas hipofisarias, disminuyendo la formación de leche, su dosificación, es de 75 mg por día durante 5 días, produce una significativa disminución de prolactina (19).

Lisuride: un nuevo derivado ergotamínico se misintético, administrado a dosis de 300 a 600 mg diariamente durante siete días, se ha visto que inhibe satisfactoriamente los niveles séricos de prolactina y suprime la lactación (20)(25).

Prostaglandina E₂: A. Nasi, M. de Murtas, G. Parodo y F. Caminiti: demostraron en 1979 que administradas por vía oral a dosis de 2 y 4 mg c/6 horas durante dos días, al cuarto y quinto días del postparto, produce inhibición de los niveles circulantes de prolactina y de la secreción láctea, cuyo mecanismo se encuentra desconocido (30).

Los derivados del cornezuelo, la bromocriptina, inhibe profundamente la prolactina y la secreción láctea tanto in vivo como in vitro (Floss 1973), como el efecto inhibitor in vitro tiene -- por antagonista el haloperidol, es probable que los alcaloides del cornezuelo activen los receptores dopaminérgicos, que inhiben la liberación de prolactina (18) (23) (29).

La bromoergocriptina es un agonista dopaminérgico que pertenece a la familia de las ergolinas, cuya estructura es:



A diferencia de otros derivados ergolínicos, la bromocriptina carece de los efectos vasculares y uterinos por lo que se ha recomendado principalmente como inhibidor de la prolactina (23), (28), y al igual que con la levodopa, desconocemos como lleva a cabo su efecto, sin embargo, los niveles circulantes de prolactina se disminuyen notablemente dos horas de haber administrado una dosis de bromocriptina y su efecto dura aproximadamente 12 horas, su principal vía de excreción son las heces a través de la bilis (Badano-1979, Besser 1972, etc.).

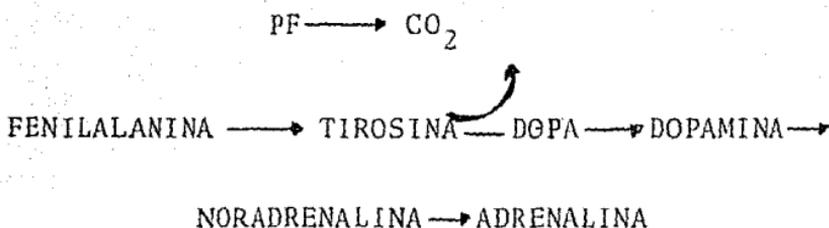
Los principales efectos colaterales reportados son: náuseas, vértigo, vómito, hipotensión postural, constipación, somnolencia, excitación psicomotora, confusión, calambres, palidez distal. Síntomas que desaparecen al suspender o disminuir la dosis.

Aparte del metilato de bromocriptina hay -- otros derivados como el maleato de metilergonovina, Shaar y Clemens demostraron en 1972 que a dosis altas disminuyen la producción de prolactina así como de leche en ratas (27).

El ciclofenilo: una droga antiestrogénica, administrados diariamente a dosis de 600, 800 y - 1200 mg durante cinco a siete días producen una - disminución del 42 al 64% según la dosis empleada de los niveles séricos de prolactina, cuyo mecanismo aún se encuentra desconocido (22).

A la luz de los nuevos conocimientos neuroendócrinos, y los mecanismos para inhibirlos o estimularlos se ha abierto otra gama de posibilidades terapéuticas para el manejo de la lactancia. - Uno de ellos es la piridoxina (B6), como inhibi-dor de la lactancia a dosis de 200 a 600 mg por - día que es el precursor del piridoxalfosfato que actúa como coenzima de la descarboxilación y - transaminación de los aminoácidos, con esto probablemente aumenta la conversión de la Dopa en dopamina en el hipotálamo.

Siguiendo el proceso de la síntesis enzimática de dopamina, normalmente es como se describe:



MacLeod y Lehmyer (32) en 1977, demostraron un efecto de la dopamina sobre las células lactotrópicas hipofisarias y sugieren que puede ser de hecho el factor inhibidor denominado FIP, el mecanismo mediante el cual ocurre, sería el siguiente, según lo describieron estos autores en una publicación de 1974 (31): algún grupo de neuronas dopaminérgicas localizadas en la zona tuberoinfundibular, liberan dopamina hacia el plexo capilar primario que actuaría como factor-inhibidor de la prolactina al llegar y hacer contacto con receptores inhibidores localizados en las células glandulares de la hipófisis anterior que contienen PRL.

Como un ensayo indirecto a lo antes mencionado se aplica que a un aumento en la prolactina provocada por la administración del beta endorfina, corresponde de forma semejante, una elevación en la concentración de catecolaminas (Datos

no publicados de Ferland, Fuxe, Andersson, Gustasson y Skett).

A pesar de que la dopamina es la principal-
amina encargada de manejar los niveles de prolac-
tina, la noradrenalina se relaciona con ella, --
principalmente en los estados de alarma (33).

Como un hecho paradójico mencionaremos que-
la administración de PRL provoca un aumento en el
recambio de la dopamina que a su vez media la ac-
ción inhibitora sobre la propia PRL, actuando co-
mo un mecanismo de retroalimentación (34).

Ante lo mencionado anteriormente, cabe pen-
sar que la administración de agentes dopaminérgi-
cos, harían los mismos efectos de la dopamina a -
nivel central (35), como fue demostrado entre -
otros por Frantz (35) al bajar los niveles de pro-
lactina posterior a la prescripción de L-Dopa que
es el precursor inmediato dentro del camino sinté-
tico de la noradrenalina.

La demostración clara de una supresión mani-
fiesta de la prolactinemia con la L-Dopa en pa-
cientes con tumores hipofisarios productores de-
prolactina (36)(35) representa un hecho incontro-
versible de que la dopamina, es sino absolutamen-
te el único agente modulador de la prolactina, si

lo es en su mayor parte.

Los sitios de acción de la levodopa son varios, pero para poder ejercer es necesario que se descarboxile a dopamina, se ha sugerido que ésta descarboxilación ocurre en la hipófisis anterior (37), la razón por la que no se administra dopamina, es que ésta, no tiene facultad de atravesar la barrera hematoencefálica.

Químicamente la levodopa es la 3, 4 - dihidroxifenilalanina, que se forma a partir de la L-Tirosina como intermediario en la síntesis enzimática de las catecolaminas. La dopamina se sintetiza directamente a partir de la levodopa por acción de la enzima citoplasmática L-aminoácido aromática descarboxilasa.

Los principales efectos de la levodopa son debidos al producto de su descarboxilación, la dopamina, ya que como tal, es prácticamente inactiva y a su administración, le sigue una descarboxilación rápida a nivel periférico (prácticamente el 95%), de tal modo, que las cantidades que llegan al encéfalo son mínimas y se requiere de grandes cantidades administradas para alcanzar niveles óptimos cerebrales.

Un importante sistema dopaminérgico central,

es el constituido por las neuronas tuberoinfundibulares del hipotálamo que ejerce un papel predominante en la modulación de la función hipotálamo-hipofisiaria, que hasta la fecha no está totalmente conocido; es aquí precisamente en donde actuaría la dopamina como neurotransmisor (Bianchine 1978).

La levodopa administrada en forma oral, es rápidamente absorbida en intestino delgado mediante un mecanismo activo para aminoácidos aromáticos y alcanza su máxima concentración en plasma entre 30 y 120 minutos después; tiene una vida media corta aproximadamente de 3 horas; como anteriormente se dijo, el 95% se descarboxila rápidamente por la descarboxilasa L-aminoácidos aromáticos extracerebrales ampliamente distribuida en la economía, se ha calculado que sólo llega al cerebro sin descarboxilarse, el 1% del total. Sus metabolitos se excretan rápidamente de modo tal que a las 24 horas se recupera el 80% en orina.

Los efectos secundarios son debidos principalmente a la dosis, las principales son: náuseas, vómitos, epigastralgia y anorexia (80%), hipotensión ortostática (vértigo y síncope) (30% por ciento), arritmias cardiacas (taquicardias, extrasístoles) movimientos anormales (50%), per

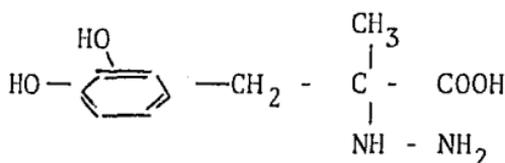
es el constituido por las neuronas tuberoinfundibulares del hipotálamo que ejerce un papel predominante en la modulación de la función hipotálamo-hipofisiaria, que hasta la fecha no está totalmente conocido; es aquí precisamente en donde actuaría la dopamina como neurotransmisor (Bianchine 1978).

La levodopa administrada en forma oral, es rápidamente absorbida en intestino delgado mediante un mecanismo activo para aminoácidos aromáticos y alcanza su máxima concentración en plasma entre 30 y 120 minutos después; tiene una vida media corta aproximadamente de 3 horas; como anteriormente se dijo, el 95% se descarboxila rápidamente por la descarboxilasa L-aminoácidos aromáticos extracerebrales ampliamente distribuida en la economía, se ha calculado que sólo llega al cerebro sin descarboxilarse, el 1% del total. Sus metabolitos se excretan rápidamente de modo tal que a las 24 horas se recupera el 80% en orina.

Los efectos secundarios son debidos principalmente a la dosis, las principales son: náuseas, vómitos, epigastralgia y anorexia (80%), hipotensión ortostática (vértigo y síncope) (30% por ciento), arritmias cardiacas (taquicardias, extrasístoles) movimientos anormales (50%), per

turbaciones de la conducta (depresión, ansiedad, insomnio, etc.) (35%).

Con la finalidad de favorecer las concentraciones cerebrales de dopamina sin tener que elevar las dosis de levodopa hasta niveles peligrosos, se buscó añadirle a la administración de la levodopa un compuesto inhibidor de la L-aminoácido aromático descarboxilasa (Shaw 1976), esta sustancia es la carbidopa o la benceracida, cuya fórmula estructural es la siguiente:



Carbidopa

Los estudios de supresión o disminución de la prolactinemia con L-Dopa en pacientes sanos o tumores hipofisarios son abundantes (36)(35), etc. Sin embargo, respecto al manejo de la L-Dopa como inhibidor de la lactancia y sus efectos sobre la prolactinemia en el puerperio representa un campo que poco se ha incursionado (38).

El interés de nosotros fue corroborar el efecto de la Levo-dopa - Carbidopa en las muje -

res puérperas, como inhibidor de la lactancia y -
midiendo a su efecto esta substancia sobre la pro
lactina.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 21 sujetos sanos, de sexo femnino es el puerperio inmediato con embarazos de - 28.5 a 42 semanas de gestación, sin antecedentes familiares o personales de patología endocrina o de tratamientos de radioterapia hipotálamo - hipofisiaria y se elaboró una historia clínica obstétrica.

Todos estos sujetos fueron sometidos a la supresión de la galactia por diferentes causas, el grupo 1 (testigo) dos pacientes por razones sociales, una paciente por calificaciones bajas de Apgar y una por óbito fetal; el grupo de estudio - ocho pacientes por razones sociales, dos pacientes por calificaciones bajas de Apgar, tres por - óbitos fetales, dos prematuros, una por pezón umbilizado y una por mastitis mamaria. Como se - ilustra en la Tabla No. I.

T A B L A No. I

PATOLOGIAS	TESTIGO	ESTUDIO
Razones sociales	2	8
Patología mamaria	-	2
Patología del re cien nacido	2	7
T O T A L	4	17

La paridad varió de 1 a 9 con un rango para el grupo testigo de 1 a 3 y para los grupos de estudio de 1 a 9, predominando en ambos grupos las primiparas (Tabla No. II).

P A R I D A D

T A B L A No. II

NO. DE PARTOS	TESTIGO	ESTUDIO
1 Parto	2	6
2 Partos	1	4
3 Partos	1	4
4 Partos	-	-
5 Partos	-	1
6 Partos	-	1
7 Partos	-	-
8 Partos	-	-
9 Partos	-	1
T O T A L	4	17

Las edades de las pacientes variaban entre los 17 y 38. El grupo testigo presentó un rango de 19 a 35 años y los grupos de estudio de 17 a 38 años. Se muestra en la tabla No. III.

E D A D
T A B L A No. III

GRUPOS DE EDAD	TESTIGO	ESTUDIO
Menos de 15 años	-	-
16 - 20 años	1	3
21 - 25 años	1	6
26 - 30 años	-	5
31 - 35 años	2	2
36 - 40 años	-	1
Más de 40 años	-	-
T O T A L	4	17

Las pacientes fueron divididas en VI grupos de en forma aleatoria; el grupo I (testigo) 4 pacientes, recibió una tableta de placebo c/6 horas durante todo el estudio; el grupo II, 3 pacien-tes (24 horas), recibió Levodopa-Carbidopa 250 mg durante las primeras 24 horas del puerperio, suspendiéndose posteriormente; el grupo III, 4 pa-cientes (48 horas), recibió 250 mg c/6 horas en -

las primeras 48 horas, suspendiéndose después; el grupo IV dos pacientes (72 horas), recibió 250 mg c/6 horas en las primeras 72 horas; el grupo V, cuatro pacientes (96 horas), recibió el medicamento en la misma forma durante las primeras 96 horas; finalmente el grupo VI, cuatro pacientes (120 horas), recibió el medicamento 250 mg c/6 horas durante todo el tiempo de estudio.

GRUPO DE PACIENTES

T A B L A No. IV

GRUPOS	TIPO DE MANEJO	NO. CASOS
Grupo I	Testigo (Placebo)	
Grupo II	Tratamiento de 24 hrs.	3
Grupo III	Tratamiento de 48 hrs.	4
Grupo IV	Tratamiento de 72 hrs.	2
Grupo V	Tratamiento de 96 hrs.	4
Grupo VI	Tratamiento de 120 hrs.	4
T O T A L		21

No se permitió que las pacientes se aplicaran medios físicos, vendajes, succionaran o exprimieran leche de los senos, amamantaran a sus recién nacidos o recibieran fármacos que podrían alterar los niveles hormonales (Fenotiacinas, hormonales, antihipertensivos, ergonovínicos, corticoides, etc.), soluciones parenterales y transfusio-

nes de sangre.

Desde el momento en que fueron seleccionados en el estudio se tomaron dos muestras de sangre - (A y B) por día a cada paciente con intervalo de 15 a 20 minutos. Dichas muestras se recogieron - siempre en iguales condiciones basales (ayuno), - antes de iniciar actividades y la misma hora (8:00 a 9:00) para evitar variaciones circadianas.

Se separó el suero a 2500 revoluciones por - minuto durante 15 minutos y se conservó a -20°C - hasta su análisis.

Para el presente estudio se utilizó la mayoría de las veces solamente el valor medio de las - muestras A y B. La concentración de prolactina - se cuantificó por Radioinmunoensayo específico, - utilizando equipos comerciales de reactivos LACTI - QUANT DE MEDICAL NUCLEAR LABORATORIES INC, en Te - xas, U.S.A. El coeficiente de variación fue de - 8:0 el intraensayo y de 10.5% el interensayo. La "t" de Student se utilizó para analizar estadísti - camente los resultados.

Las pacientes fueron exploradas diariamente - (0, 24, 48, 72, 96 y 120 horas) sobre la mastal - gia, ingurgitación mamaria, tensión arterial, pul - so y al mismo tiempo se interrogó sobre los efec - tos colaterales del medicamento.

La mastalgia y la ingurgitación mamaria se califc6 arbitrariamente de + a ++++ de la siguiente manera:

MASTALGIA:

- + Dolor ocasional
- ++ Dolor continuo soportable
- +++ Dolor continuo de mayor intensidad
- ++++ Dolor continuo e insoportable a los cambios de posición

INGURGITACION MAMARIA:

- + Mamas flácidas no dolorosas a la palpación
- ++ Mamas flácidas dolorosas a la palpación
- +++ Mamas flácidas dolorosas a la palpación y movimientos activos de los miembros superiores.
- ++++ Mamas turgentes y dolor continuo.

R E S U L T A D O S

En las 21 pacientes estudiadas la ingurgitación mamaria fue evidente en ambos grupos; control y estudio, cuyos resultados fueron:

Grupo testigo: 0 horas 0; 24 horas +; 48 horas ++; 72 horas ++++; 96 horas ++++; 120 horas -+++; Grupo II (24 horas): 0 horas 0; 24 horas +; 48 horas ++; 72 horas +++; 96 horas +++; 120 horas +++. Grupo III (48 horas): 0 horas 0; 24 horas $\bar{+}$; 48 horas ++; 72 horas ++++; 96 horas -+++; 120 horas +++. Grupo IV (72 horas): 0 horas 0; 24 horas +; 48 horas ++; 72 horas +++; 96 horas ++++; 120 horas +++. Grupo V (96 horas): 0 horas 0; 24 horas $\bar{+}$; 48 horas +; 72 horas +++; 96 horas ++++; 120 horas ++. Grupo VI (120 horas): 0 horas 0; 24 horas +; 48 horas ++; 72 horas +++; 96 horas ++++; 120 horas ++. Existe una diferencia con respecto a la ingurgitación entre el grupo de 96 y 120 horas comparando con los grupos --contro, 24, 48 y 72 horas.

INGURGITACION MAMARIA

T A B L A No. V

	0 HRS	24 HRS	48 HRS	72 HRS	96 HRS	120 HRS
TESTIGO	0	+	++	++++	++++	+++
24 HRS	0	+	++	+++	+++	+++
48 HRS	0	+	++	++++	+++	+++
72 HRS	0	+	++	+++	+++	+++
96 HRS	0	+	+	+++	+++	++
120 HRS	0	+	++	+++	+++	++

Colateralmente las pacientes refirieron la aparición de la mastalgia presentando el grupo - testigo: 0 horas 0; 24 horas 0; 48 horas +; - 72 horas +++; 96 horas ++++; 120 horas +++.

Grupo II (24 horas) 0 horas 0; 24 horas 0; 48 horas +; 72 horas ++; 96 horas +++; 120 horas +++.

Grupo III (48 hrs): 0 horas 0; 24 horas 0; 48 horas ++; 72 horas ++++; 96 horas +++; 120 horas +++.

Grupo IV (72 hrs): 0 horas 0; 24 horas 0; 48 horas +; 72 horas +++; 96 horas +++; 120 horas ++.

Grupos V (96 hrs): 0 horas 0; 24 horas 0; 48 horas +; 72 horas +++; 96 horas +++; 120 horas ++.

Grupo VI (120 horas): 0 horas 0; 24 horas 0; 48 horas +; 72 horas +++; 96 horas +++; 120 horas ++.

Existe una diferencia entre el grupo de 72, 96 y-

120 horas comparando con los grupos control, 24 -
y 48 horas. Tabla VI.

M A S T A L G I A
T A B L A No. VI

	0 HRS	24 HRS	48 HRS	72 HRS	96 HRS	120 HRS
TESTIGO	0	0	+	+++	++++	+++
24 HRS	0	0	+	++	+++	+++
48 HRS	0	0	++	++++	+++	+++
72 HRS	0	0	+	+++	+++	++
96 HRS	0	0	+	+++	+++	++
120 HRS	0	0	+	+++	+++	++

PROLACTINA EN ng/ml

TABLA No. VII

	0 HRS	24 HRS	48 HRS	72 HRS	96 HRS	120 HRS
TESTIGO	185	175	190	88	96	71
	185	145	145	85	130	80
	100	117	58	62	78	127
	96	185	147	69	190	100
\bar{X}	141.6	155.6	135.1	76.0	123.5	94.6
DE	50.1	30.5	55.4	12.5	49.3	25.0
24 HRS	123	83	125	99	78	69
	140	112	88	78	60	100
	115	73	103	88	81	67
\bar{X}	126.0	89.5	105.3	88.3	73.0	78.6
DE	12.7	20.5	18.6	10.5	11.3	18.5
48 HRS	205	45	110	130	137	52
	175	88	63	80	77	61
	180	125	108	84	71	74
	165	195	102	89	67	75
\bar{X}	181.2	113.3	95.8	95.8	88.0	68.5
DE	17.2	63.3	21.8	23.0	32.9	11.0
72 HRS	98	117	82	30	76	65
	108	51	35	137	36	35
\bar{X}	103.0	84.2	58.7	82.7	56.0	50.0
96 HRS	265	175	215	120	83	96
	205	215	175	81	83	100
	99	160	108	107	58	88
	190	76	104	88	62	67
\bar{X}	189.7	156.5	150.5	99.5	71.5	88.0
DE	68.6	58.4	53.9	18.0	13.3	14.9
120 HRS	70	86	107	49	79	31
	122	130	73	59	83	82
	135	118	129	107	78	71
	150	78	130	95	47	60
\bar{X}	119.3	103.1	109.8	77.8	71.7	61.0
DE	34.7	34.7	26.6	27.7	16.6	21.9

X = Media

DE = Desviación Estándar

GRAFICA DE TESTIGO CONTRA TRATAMIENTO

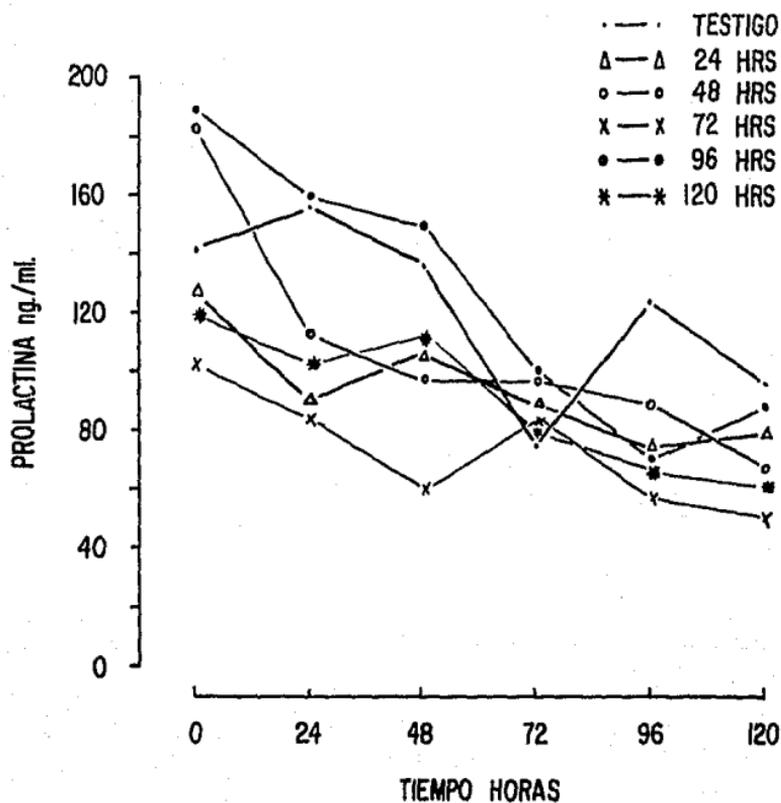


FIG. 1

Las concentraciones de prolactina en los grupos control y experimental se ilustran en la tabla No. VII y la gráfica de la Fig. No. 1.

El promedio basal del grupo testigo fue a las: 0 horas $141.6 \bar{\pm} 50.1$; 24 horas $155.6 \bar{\pm} 30.5$; 40 horas $135.1 \bar{\pm} 55.4$; 72 horas $76.0 \bar{\pm} 12.5$; 96 horas $123.5 \bar{\pm} 49.3$; 120 horas $94.6 \bar{\pm} 25.0$. Luego del grupo experimental. Grupo II (24 horas): 0 horas $126.0 \bar{\pm} 12.7$; 24 horas $89.5 \bar{\pm} 20.5$; 48 horas $105.3 \bar{\pm} 18.6$; 72 horas $88.3 \bar{\pm} 10.5$; 96 horas $73.0 \bar{\pm} 11.3$; 120 horas $78.6 \bar{\pm} 18.5$; Grupo III (48 horas): 0 horas $181.2 \bar{\pm} 17.0$; 24 horas $113.4 \bar{\pm} 63.3$; 48 horas $95.8 \bar{\pm} 21.8$; 72 horas $95.8 \bar{\pm} 23.0$; 96 horas $88.0 \bar{\pm} 32.9$; 120 horas $65.5 \bar{\pm} 11.0$. Grupo IV (72 hrs): 0 horas 103.0 ; 24 horas 84.2 ; 48 horas 58.7 ; 72 horas 82.7 ; 96 horas 56.0 ; 120 horas 50.0 . Grupo V (96 hrs): 0 horas $189.7 \bar{\pm} 68.7$; 24 horas $156.5 \bar{\pm} 58.4$; 40 horas $150.5 \bar{\pm} 53.9$; 72 horas $99.2 \bar{\pm} 18.0$; 96 horas $71.5 \bar{\pm} 13.3$; 120 horas $88.0 \bar{\pm} 14.9$. Grupo VI (120 hrs): 0 horas $119.3 \bar{\pm} 34.7$; 24 horas $103.1 \bar{\pm} 24.8$; 48 horas $109.8 \bar{\pm} 26.6$; 72 horas $77.8 \bar{\pm} 27.7$; 96 horas $71.7 \bar{\pm} 16.6$ y 120 horas $61.0 \bar{\pm} 21.9$.

Se compararon los promedios del tiempo basal, 24, 48, 72, 96 y 120 horas contra los grupos de estudio por la prueba de "t" de Student -

y los resultados fueron:

Testigo Vs grupo II (24 hrs): 0 horas $t = 0.019$; 24 horas $t = 0.090$; 48 horas $t = -0.110$; 72 horas $t = -0.845$; 96 horas $t = -0.307$; 120 horas $t = -0.132$. Testigo Vs grupo III (48 hrs) 0 horas $t = 0.044$; 24 horas $t = 0.030$; 48 horas $t = -0.106$; 72 horas $t = -0.602$; 96 horas $t = -0.119$; 120 horas $t = -0.376$; _Testigo Vs Grupo IV (72 hrs): 0 horas $t = 0$; 24 horas $t = 0$, 48 horas $t = 0$; 72 horas $t = 0$; 96 horas $t = 0$; - 120 horas $t = 0$. Testigo Vs. grupo V (96 hrs) 0 horas $t = 0.032$; 24 horas $t = 0.022$; 48 ho - ras $t = -0.060$; 72 horas $t = -.0.836$; 96 horas $t = -0.204$; 120 horas $t = -0.403$. Testigo vs. Grupo VI (120 horas): 0 horas $t = 0.020$; 24 - horas $t = -0.236$; 48 horas $t = -0.120$; 72 ho - ras $t = -0.850$; 96 horas $t = -0.210$; 120 horas $t = -0.279$ (Tabla No. VIII).

"t" DE STUDENT

T A B L A No. VIII

	0 HRS	24 HRS	48 HRS	76 HRS	92 HRS	120 HRS
TESTIGO						
24 HRS	0.019	0.090	-0.110	-0.845	-0.307	-0.132
48 HRS	0.044	0.030	-0.106	-0.602	-0.119	-0.376
72 HRS	-	-	-	-	-	-
96 HRS	0.032	0.022	-0.060	-0.836	-0.204	-0.403
120 HRS	0.020	-0.236	-0.120	-0.850	-0.210	-0.279

La probabilidad de diferencia estadística entre testigo y los grupos de estudio no fue significativa, ya que $P > 0.1$.

También se comparó por medio de la "t" de Student los valores de prolactina del tiempo 0 con el valor de 120 horas, obteniéndose los resultados de "t" de la muestra A y B y del promedio (Tabla No. IX).

"t" DE STUDENT TIEMPO 0 Vs 120 HRS

T A B L A No. IX

	MUESTRA A	MUESTRA B	\bar{X}
TESTIGO	-0.200	-0.102	-0.179
24 HRS	-0.114	-0.637	-1.761
48 HRS	-0.278	-0.378	-0.120
72 HRS	-	-	-
96 HRS	-0.193	-0.106	-0.156
120 HRS	-0.178	-0.488	-0.297

La probabilidad de diferencia estadística entre testigo y los grupos de estudio no fue significativa, ya que $P > 0.1$.

Se analizaron los resultados de las gráficas por medio de los mínimos cuadrados y por la prueba de correlación. La ecuación de la recta, la r de correlación y su probabilidad para cada grupo, se encuentran en la tabla No. X.

ECUACION DE LA CURVA DE REGRESION

T A B L A No. X

	n	int "Y"	Tendencia	r	P
TESTIGO	4	149.2 + X	(-0.66)	-0.55	0.1
24 HRS	3	113.8 + X	(-0.23)	-0.35	0.1
48 HRS	4	163.5 + X	(-0.87)	-0.55	0.1
72 HRS	2	100.1 + X	(-0.363)	-0.35	0.1
96 HRS	4	181.0 + X	(-0.953)	-0.67	0.1
120 HRS	4	124.5 + X	(-0.494)	-0.49	0.1

Luego en la figura No. 2 se grafica las rectas aisladas por mínimos cuadrados.

De las pacientes que recibieron medicación, 3 presentaron vértigo durante las primeras 24 ho--ras, 1 paciente epigastralgia postprandial tardía y 13 pacientes permanecieron asintomáticas. La -distribución se expresa de la siguiente manera:

EFFECTOS COLATERALES DEL
FARMACO

SINTOMAS CLINICOS	NO. DE CASOS
Asintomáticas	13
Vértigo	3
Epigastralgia	1
T O T A L	17

D I S C U S I O N

Uno de los problemas al que se enfrentan el obstetra con las mujeres en puerperio, es aquél -- que se presenta cuando las madres por alguna razón justificada, como son: aquellas indicaciones médicas o condiciones sociales que indican la supre - sión de la lactancia. Las molestias que presentan este tipo de pacientes son importantes, tales como: la mastalgia, la ingurgitación mamaria y la salida de leche, todo ello justifica encontrar un método efectivo y seguro para la supresión de la galactia. Se ha intentado la administración de estrógenos so los o asociados a compuestos androgénicos y no obs - tante que la mayor parte de los autores están de - acuerdo que este tratamiento es superior que los - métodos no farmacológicos y al placebo, existen -- otros trabajos que muestran que el placebo es tan - efectivo como ellos. Por otro lado, la seguridad - del empleo de estrógenos en altas dosis, en muje - res puerpéreas, tiene el peligro de producir tromboembolismo. Otros métodos farmacológicos, como es el empleo de la piridoxina no han sido valorados - correctamente.

Antes de la determinación de la prolactina-

sérica, se especulaba los resultados farmacológicos, actualmente se ha observado que una de las drogas más potentes para suprimir tanto la lactación como la prolactina es la bromocriptina. El interés de nosotros fue emplear otra droga dopamínica Levodopa-Carbidopa para inhibir la secreción de prolactina y por lo tanto la lactación. En nuestros resultados se muestra claramente que no existió diferencias entre el placebo y los diferentes esquemas de tratamiento con levodopa-carbidopa a dosis de 250 mg c/6 horas, comparando -- nuestro trabajo con C.J. Dewhuret, Robert F. Colb (23) y el de Hernan De Gezelle, Marc Dhont, Michel Thiery (24), que emplean bromocriptina, podemos encontrar algunas diferencias, la más importante de ellas, es que, los niveles basales se agrupan más estrechamente que los nuestros, la variabilidad fue en nuestro grupo estudiado muy amplia, en los valores basales la concentración de prolactina corrió de 96 hasta 265 ng/ml, obteniendo por lo tanto una desviación estándar mucho más amplia que de otros autores (23) (24), esta variación no puede ser atribuida a las condiciones de la toma de muestra y el método en sí, ya que como se indicó todas las muestras fueron tomadas y analizadas por duplicado y que el coeficiente de variación fue de 10.5, el interensayo y de 8% el intraensayo.

Como podemos observar en la gráfica de la Fig. No. 1 nuestras medias basales varían desde 103 hasta 189 ng/ml y que en ocasiones los valores basales del testigo son muy superiores a los de algunos grupos estudiados, alguno de estos superiores al testigo. En el grupo de estudio la morfología de la gráfica es muy semejante a otras reportadas, en donde a las 24 horas existe una ligera elevación de la hora cero, teniendo otra elevación importante a las 96 horas. Estos cambios no se observaron en todos los grupos tratados en donde la tendencia siempre fue de disminución. En esta gráfica se puede observar también, el agrupamiento a las 72 horas, donde todos los promedios fluctúan entre 76 y 99 ng/ml, incluyendo el grupo testigo.

Cuando se analizaron por medio de la "t" de Student los promedios del testigo contra todos los grupos de estudio, no se observó una diferencia significativa, ocurriendo lo mismo cuando se analizó el valor basal de todos los grupos contra el valor final, siendo explicable por el amplio rango de la desviación estándar de todos los grupos.

En esta gráfica y en las gráficas subsecuentes de la Fig. No. 3, 4, 5, 6 y 7 se puede observar que las desviaciones estándar del grupo tes-

tigo contra los grupos de estudio, se superponen - en todo el tiempo de estudio.

Podemos observar que la tendencia del testi- go como de los grupos de estudio, es de descenso - como se observa en la gráfica de la Fig. No. 2 , - cuando los datos son tratados por el método de mí- nimos cuadrados, con objeto de alisar la curva, es- tas tendencias en esta regresión se observa la ten- dencia definida de descenso en forma progresiva - conforme el tiempo, en todos los grupos.

Las ecuaciones de esta regresión todas son - negativas; en esta gráfica también se puede obser- var, que todas las rectas se agrupan alrededor del testigo y que los valores de "r" fluctúan de -0.67 a -0.35 con una probabilidad de $P > 0.1$; lo que nos indica que no hay correlación entre el tiempo y - los valores de la prolactina.

Con respecto a los datos clínicos, sí se ob- serva una disminución en la mastalgia y en la in- gurgitación mamaria de las pacientes que recibie- ron levodopa - carbidopa durante las 96 y 120 ho- ras (Grupo V y VI) respecto a los otros grupos de- pacientes. Sin embargo, como lo indicamos en los- resultados, el valor que podemos darle es escaso, - debido a que es un dato pobremente objetivo y que- el estudio no fue doblemente a ciegas.

En relación a los otros parámetros, como fue pulso y la tensión arterial, no se observaron diferencias significantes, no obstante que estos no fueron analizados estadísticamente por no presentarse variaciones, lo mismo sucedió con el pulso.

De los efectos colaterales observados con el fármaco, son los descritos para este medicamento y sólo se presentaron 3 casos, y fue vértigo; en ellos no se observó relación entre las cifras de la tensión arterial y la frecuencia del pulso y - en uno se presentó epigastralgia postprandial tar día.

CURVA DE REGRESION DE TESTIGO Y TRATAMIENTO

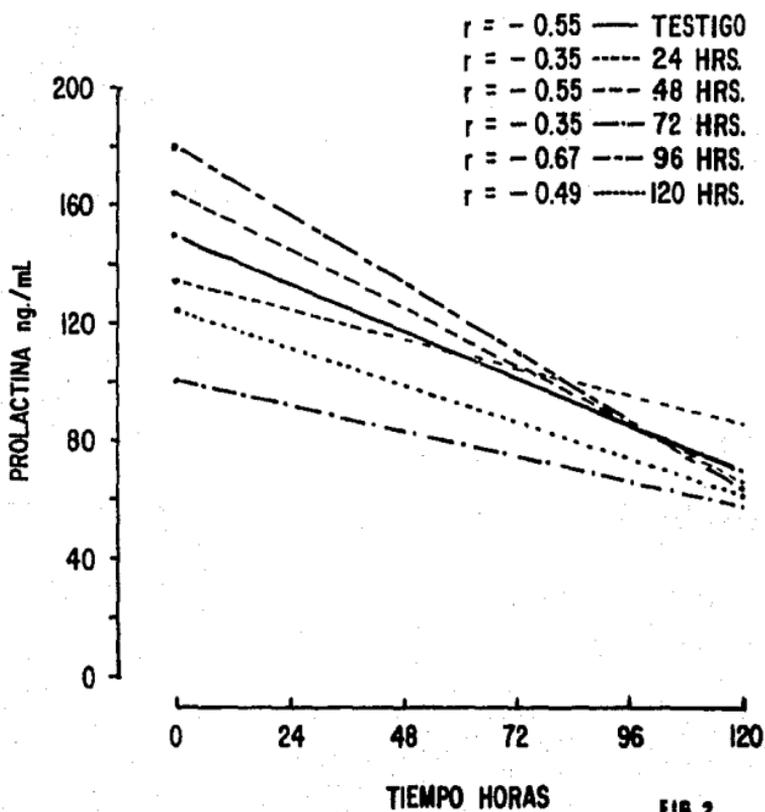


FIG. 2

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Diversas condiciones patológicas tanto de la madre como del recién nacido hacen que en condiciones sea necesario suprimir la lactancia en el puerperio. Con este propósito se han utilizado diversos preparados hormonales conteniendo estrógenos - (21)(24), una combinación de estrógenos y andrógenos (23) o estrógenos y progesterona (26), sustancias dopaminérgicas (18) (19) (23) (28), (29), antiestrogénicos (22), prostaglandina E₂ (30), que si bien suprimen la lactogénesis, aparentemente por un mecanismo directo que impide la acción del PRL sobre la glándula mamaria, tienen el inconveniente de producir fenómenos colaterales indeseables (21), (24), y lo que es más importante el riesgo potencial de producir una enfermedad tromboembólica postparto (24)(21).

Estudios recientes han venido a demostrar que una sustancia dopaminérgica la Levodopa-Carbidopa asociada o sola (38), es capaz de inhibir la secreción de leche y posiblemente la síntesis del PRL -- al actuar sobre los centros dopaminérgicos, por lo que en la clínica ha sido de utilidad para suprimir la hiperprolactinemia en condiciones patológicas --

(35)(36)(38). Por todo lo anterior la presente - comunicación tiene por objeto informar los resul- tados obtenidos con el uso de esta droga en la -- inhibición de la lactancia fisiológica.

Se estudiaron 21 mujeres clínicamente sanas, de sexo femenino en el puerperio inmediato con -- embarazos de 28.5 a 42 semanas de gestación y con edades comprendidas de 17 a 38 años, el grupo tes- tigo presentó un rango de 19 a 21 años y los gru- pos de estudio de 17 a 38 años. Las pacientes -- fueron divididas en VI grupos de forma aleatoria: el grupo I (testigo) cuatro pacientes recibió pla- cebo, 1 tableta c/6 horas durante todo el estudio y los restantes grupos de experimentación (Grupo II, III, IV, V y VI), recibieron dosis de 250 mg- de levodopa carbidopa c/6 horas por lapsos de 24, 48, 72, 96 y 120 horas. En todos los grupos de - pacientes se exploraron diariamente los signos vi- tales y locales, ingurgitación mamaria y mastal- gia y además se obtuvieron 2 muestras de sangre - en las mismas condiciones basales (ayuno) de 8 a- 9, con intervalo de 15 a 20 minutos, se separó el suero a 2500 revoluciones por minuto, durante 15- minutos y se conservó a -20°C hasta su análisis.

Para el presente estudio se utilizó la mayo - ría de las veces, solamente el valor medio de las muestras A y B. Las concentraciones de prolacti-

na se cuantificó por Radioinmunoensayo específico- utilizando equipos comerciales de reactivos LACTI- QUANT DE NUCLEAR MEDICAL LABORATORIES INC., en Te- xas, U.S.A.; el coeficiente de variación del méto- do fue de 8:0%, el intraensayo y de 10.5% el inter- ensayo.

Con respecto a los resultados, se observó -- que en todas las pacientes que recibieron L-Dopa - Carbidopa durante 96 y 120 horas hubo una disminu- ción de la ingurgitación y mastalgia con respecto- a las otras pacientes, que no fue marcada; por lo que, consideramos que no hubo marcada diferencia - clínica comparada con el resto de los grupos, por- la que no se puede atribuir el efecto del fármaco, cuando menos a la dosis empleada. Los signos vita- les como la tensión arterial y el pulso no fueron- diferentes a los del grupo control, lo cual podría ser interpretado como una disminución de los efec- tos colaterales de la levodopa en combinación con- la carbidopa.

13 pacientes que recibieron fármaco, no pre- sentaron síntomas agregadas; en 3 se observó vér- tigo, el cual cedió espontáneamente y en 1 se pre- sentó epigastralgia postprandial tardío que ameri- tó la suspensión del fármaco; de esta manera con- sideramos que los efectos secundarios de esta com- binación de medicamentos es menos frecuente que la

equivalente a la levodopa administrada sola.

Los niveles circulantes de prolactina en el grupo testigo en el momento '0' fueron de 96 a 185 ng/ml y al cabo de 120 horas de administración de placebo el rango fue de 71 a 100 ng/ml, lo cual concuerda en cierto modo con los valores reportados de C. J. Dewhuret y Colb (23), los restantes grupos que recibieron los fármacos en dosis fraccionadas de 24, 48, 72, 96 y 120 horas, no hubo diferencia estadísticamente significativa comparada con el grupo control, ya que $P > 0.1$; de la misma manera se observó que no hubo una correlación significativa ya que los valores de "r" son mayores de a 0.1 ($P > 0.1$), estos resultados nos sugieren lo siguiente: 1. Que las dosis empleadas de levodopa-carbidopa no hayan tenido el efecto farmacológico deseado. 2. Que en el postparto inmediato el control dopaminérgico de prolactina se encuentre operando a un nivel mayor, por lo que requeriría dosis más elevadas del fármaco, para lograr un efecto supresor de los niveles circulantes de prolactina. A este respecto cabe señalar la experiencia de (35) (36) (38), quienes observan, que cuando la levodopa se administra asociada o sola, bajo una posología de 1 g y de 500 mg por día se observa disminución de los niveles ----

circulantes de prolactina en casos de galactorrea por disfunción hipotálamo-hipofisiaria y en casos de prolactinomas; aunque se podría especular, que en estos casos pudiera existir una mayor sensibilidad del sistema dopaminérgico al efecto agonista o al efecto directo de la levodopa carbidopa sobre el tumor.

Por tanto, se puede concluir que a dosis empleadas de levodopa carbidopa, no tiene aplicación clínica como inhibidor de la lactancia en el postparto inmediato, lo cual contrasta con otros agonistas dopaminérgicos como la bromocriptina que a dosis de 2.5 mg. a probado ser útil para este fin.

En la Fig. No. 3 se grafican los niveles promedio de prolactina y su desviación estándar en ng/ml contra el tiempo del grupo testigo y el grupo II, en ésta se aprecia disminución de los niveles de prolactina en ambos grupos conforme pasa el tiempo, observando diferencias entre ambos grupos desde el período basal.

GRAFICA DE TESTIGO CONTRA TRATAMIENTO DE 24 HRS.

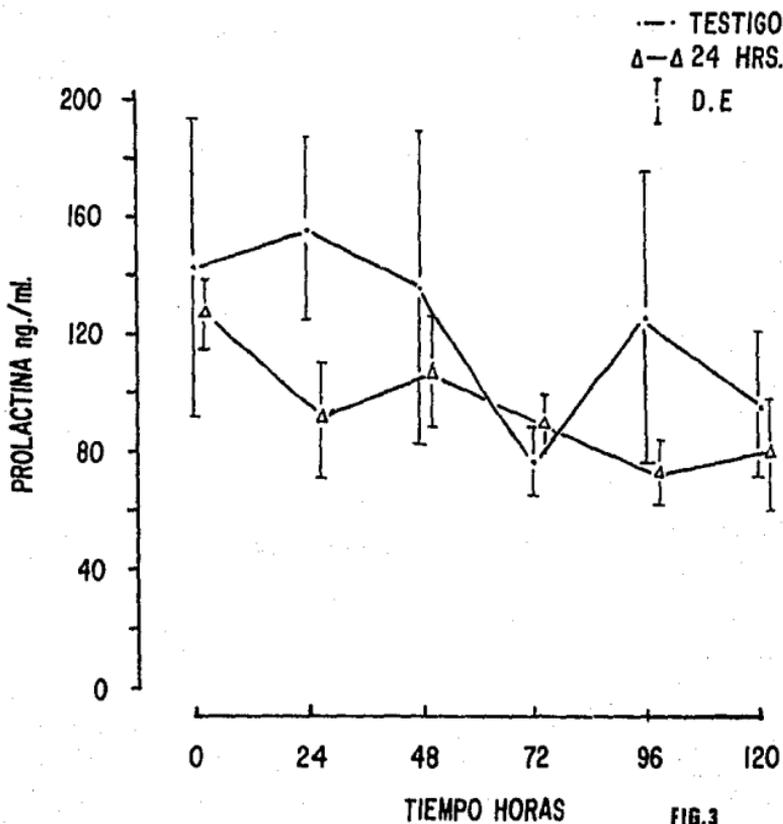


FIG.3

En la fig. No. 4 se grafican los niveles promedio de prolactina y su desviación estándar en el tiempo del grupo testigo y el grupo III (48 horas), en ésta se aprecia la concentración de prolactina a las cero horas del grupo experimental por encima del grupo control hasta 181 ng/ml y luego una disminución de los niveles de prolactina en ambos grupos conforme pasa el tiempo, observando diferencias entre ambos grupos desde el período basal.

GRAFICA DE TESTIGO CONTRA TRATAMIENTO DE 48 HRS.

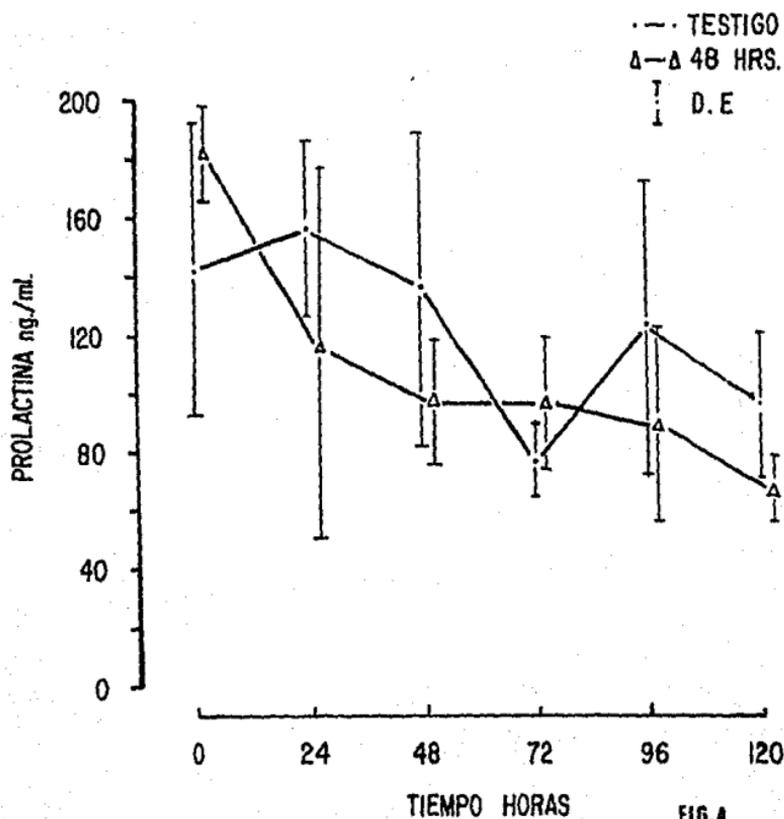


FIG.4

En la Fig. No. 5 se grafican los niveles promedio de prolactina y su desviación estándar en ng/ml contra el tiempo del grupo testigo y el grupo IV(72 horas), en ésta se observa la ausencia de la desviación estándar del grupo experimental con una elevación del nivel sérico a las 72 horas hasta de 82.7 ng/ml y luego una disminución progresiva de los niveles de prolactina en ambos grupos conforme pasa el tiempo, observando diferencias entre ambos grupos desde el período basal.

GRAFICA DE TESTIGO CONTRA TRATAMIENTO DE 72 HRS.

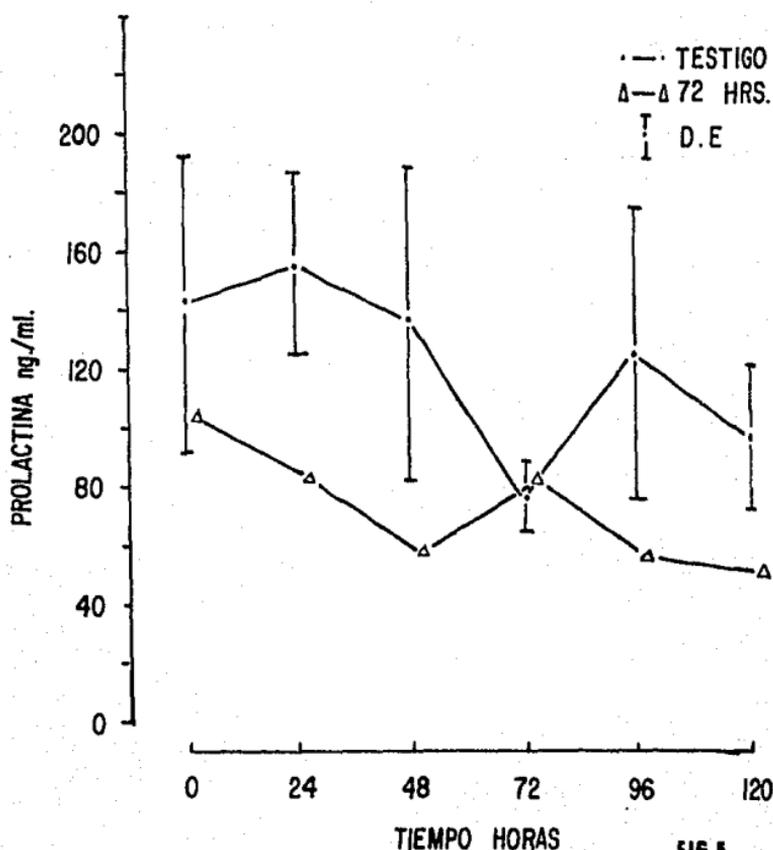


FIG. 5

ESTA TESIS
SALIR DE LA NO DEBE
BIBLIOTECA

En la Fig. No. 6 se grafican los niveles promedio de prolactina y su desviación estándar en ng/ml contra el tiempo del grupo testigo y el grupo V (96 hrs), en ésta también se aprecia la concentración de prolactina a las cero horas del grupo experimental por encima del grupo control hasta de 189.7 ng/ml y posteriormente una disminución progresiva de los niveles de prolactina en ambos grupos conforme pasa el tiempo, observando diferencias entre ambos grupos desde el período basal.

GRAFICA DE TESTIGO CONTRA TRATAMIENTO DE 96 HRS.

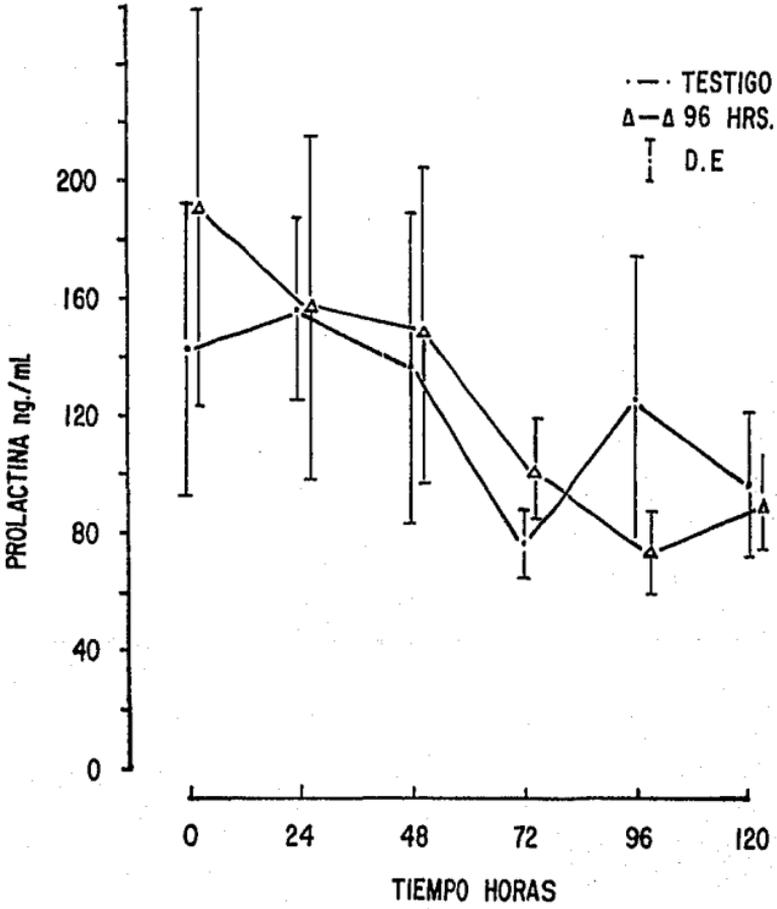


FIG. 6

En la Fig. No. 7 se grafican los niveles promedio de prolactina y su desviación estándar en ng/ml contra el tiempo del grupo testigo y el grupo VI (120 hrs), en ésta se aprecia disminución de los niveles de prolactina en ambos grupos conforme pasa el tiempo, observando diferencias entre ambos grupos desde el período basal.

GRAFICA DE TESTIGO CONTRA TRATAMIENTO DE 120 HRS.

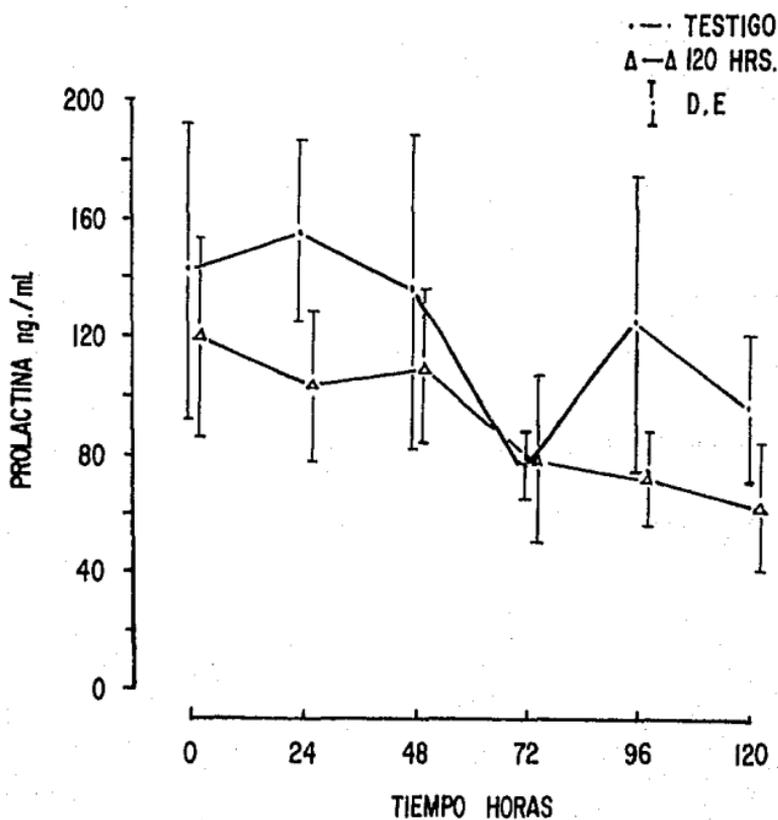


FIG. 7

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

1. Nicol Physiological action prolactin in --
greap R.O. Astwood Ed. Handbook of endocrino-
logy Vol. IV, part II, Wash D.C. Am. Phys. -
Joc. 1974.
2. Hwang Purification of Human Prolactin. J. --
Biol. Chem. 2:47, 1955-1972.
3. Phifer R.F. Histochemical reactivity and --
Staining proprieties of funtionally defined-
all tipes in the human adenohipofisis Am. J.
Pathol. 73:569, 1973.
4. MacLeod R.M. Studies of the mecanism of the-
dopamine mediated inhibition of prolactin --
secretion. Endocronology 94:1077, 1974.
5. Noel G.L. Studies of prolactin and TSH secre-
tion by continuos infution of small amount -
of tirotopin - releasing hormon (TRH) J. --
Clin. Endocr. Metab. 39:6, 1974.
6. Friesen H. A Ratio inmunoassay for human ---
prolactin in borns AR frifiths K (editores),
prolactin and carcinogenesis Walles, UK alfa
omega alfa 1972.
7. Arder D.F. Prolactin Physiology in normal -
and abnormal conditions Fetl. Steril 28:125,
1977.
8. Wiebe R.H. Reunión de la Soc. Estadounidense
de Fértil N. Orleans Jowisiana, 1978.

9. Robyn C. Physiological and Farmacological - factors influencing prolactin secretion and their relation to human reproduction in orosignani PG Robyn C. Editors: Prolactin and human reproduction Forclar. Academic Press. - 1977.
10. Raymond M. Effects of strogens in prolactin- and tirotropin responses to TRH in during - the menstrual cicle and under oral contracep tive traitment Clin. Endocr. 5:429, 1976.
11. Barberia J.M. Serum prolactin patterns in -- carly human gestations Am. J. Obst. Ginecol. 121:1107; 14, 1975.
12. Bruce J.Q. Citoreaction of the inhibitory -- effect of the estrogens upon lactation Neuro endocr. 6:19, 1970.
13. Tyson J.E. Studies of prolactin secretion in human pregnancy Am. J. Obst. Ginecol. 524: - 113, 14, 1972.
14. Reproductive Endocrinology Yen Jaffe 1978, - pág. 165.
15. Phifer R.F. Histochemical Reactivity and . - staining propierties funcionally, defined, - all types in the human adenohipofisis Am. J. Pathol. 72:569, 1973.
16. Jelli DB. Human milk, nutrition and the -- World Resours crisis Science 188:557, 561, - 1975.
17. Godman y Gilman. Las bases farmacológicas - de la terapéutica, pág. 1426. Editorial Pana mericana, 3ra. edición, 1982.
18. Parkes D. Bromocriptine ADB Drogs, 1977, 12, 247, 344.

19. Alagna S.; Lodigo G.; Devilla L.; et. al. -- Piribedil inhibition of prolactin release -- induced by mechanical breast emptying in puerperal women. Clin. Endocrinol. (Oxford) 1979, II/3 (301-305).
20. Hardt W.; Schmidt - Gollwitzer M.; Horowski, R. Suppression of lactation with lisuride. - Gynecol. Obstet. Invest. (Switzerland), 1979, 10/2-3 (95-105).
21. Schwart D.J.; Evans, P.C.; García C.R.; Rikels K y Fisher E.A. A clinical study of lactation suppression. Obstet. Gynecol. 42:599, 1973.
22. Polati F.; Pesando P.; Nava C.; Zara C.; - Serum prolactin levels during inhibition of lactation by cyclofenil. Clin. Exp. Obstet.-Gynecol, 1980, 7 (2) P 131-4.
23. C.J. Dewhurst, Robert F. Harrison and S. -- Biswas. Inhibition of puerperal lactation. - Acta Obstet. Gynecol. Scand. 56:327,331, --- 1977.
24. Herman De Gezelle, Marc Dhont, Michel Thiery and Walter Parewyck. Puerperal lactation - suppression and prolactin. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 58:469-472, 1979.
25. Venturini PL; Horowski R.; Maganza C.; Marano S.; Pedretti E. Effects of lisuride and Bromocriptine on inhibition of lactation and on serum prolactin levels: Bur J. Obstet. - Gynecol. Reprod. Biol. May 1981, 11 (6), - P 395-400.
26. Guilibrand, P.N. y Huntingford P.J. Inhibition of lactation with combined estrogen and progesteron. Brit. Med. J. 4:769, 1968.

27. Shaar, C.J. y Clements J.A. Inhibition of lactation and prolactin secretion in rats by ergot alkaloids. *Endocrinology* 90:285, 1972.
28. W.H. Utian; G. Begg; A.I. Vinik M. Paul and L. Shuman. Effect of Bromocriptine and Chlorotrianisene on inhibition of lactation and serum prolactin a comparative Double-Blind Study. *British J. of Obstetric and Gynecology*, septiembre 1975, Vol. 82, pp 755-759.
29. D. Weinstein; M. Ben; David and W. Z. Polishuk. Serum prolactin and the suppression of lactation. *British Journal of Obstet. and Gynecol.* September 1976, Vol. 83, pp 679-682.
30. A. Nasi, M. de Murtas, G. Parodo and F. Caminiti. Inhibition of lactation by prostaglandin E2. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol* 6:255, 1969.
31. MacLeod, R.M. Lehmyer, J.E. Studies on the mechanism of the dopamine-mediated inhibition of prolactin secretion. *Endocrinology*, 94, 1077-1085, 1974.
32. MacLeod, M.R.; Lehmyer, J.E. Studies on the dopamine inhibition of prolactin secretion. *Endocrinology* 94, 1077, 1977.
33. Wattke, W. Neuroendocrine mechanism in reproductive Physiology *Reviews of Physiology, -- Biochemistry and Pharmacology*, 76, 59-101, 1976.
34. Hokfelt, T. Fuxe, K. (1972 b). Effect of prolactin and ergot alkaloids on the tuberoinfundibular dopamine (DA) neurons, *Neuroendocrinology*, 4, 100, 122.
35. Frantz, A.G. Prolactin *N. England. J. Med.* 298, 201, 1978.

36. Fine, J.A. Frohman; Loss of Central Nervous systems component of Dopaminergic inhibition of prolactin secretion in patients with prolactin - secreting pituitary tumors. S. - Clin. Insert, 61, 973, 1978.
37. Szabo, M. Nahawatase Kovathana. Frohman. - Effect of the dopadecarboxilase inhibitor MK 486 on L-Dopa induced inhibition of prolactin secretion, evidence for CNS participa - tion in the L-Dopa effects, Neuroendocrinology 24, 24, 1977.
38. Ramaa, Rao, M.D.; Antonio Scommegna M.D.; - Lawrence A. Frohman, M.D. Integrity of cen - tral dopaminergic system in women with post partum hyperprolactinemia. Am. J. Obstet. - Gynecol. 143:883, 1982.