Relaciones de la Dopamina, Prolactina y Bromocriptina en Oligo-Amenorrea-Galactorrea, asociada con Hiperprolactinemia.

Doctores: Fernando Del Corral*
Augusto Botero Tejada*
Carlos Alberto Salcedo J.*

El Síndrome de Amenorrea-Galactorrea es la consecuencia de variados disturbios en el eje hipotálamo pituitario, no solamente funcionales sino también ocasionados por un tumor pituitario (1) y (2). Recientemente se ha reportado asociado con hipotiroidismo primario (3), Enfermedad de Cushing (4), y Acromegalia (5); así también producido por el uso de tranquilizantes, drogas antihipertensivas (6) y esteroides contraceptivos (7).

Se han publicado numerosos trabajos para demostrar el papel de la Prolactina en el ciclo reproductivo humano. Con el desarrollo de nuevas técnicas más sensibles y específicas de Radio-Inmuno-Análisis (R.I.A) se ha establecido además, el papel de la Prolactina con la fase luteínica, relacionada con el mantenimiento del cuerpo lúteo (8) y (9).

Por otro lado, es conocido el hecho de que los niveles altos de Prolactina producen supresión del ciclo reproductivo (10) y (11); ocasionando, principalmente, un bloqueo del mecanismo de retroalimentación positiva ejercido por los estrógenos (12).

La secreción de Prolactina está regulada por interrelaciones hormonales y mecanismos neurológicos de retroalimentación, mediados por la Dopamina y/o por un factor inhibidor de la Prolactina (P.I.F) del hipotálamo. (Diagrama 1).

El exceso de Prolactina produce Amenorrea:

1. Por la interferencia en la producción de Hormonas Liberadoras (G.N-R.H) y Luteinizante (L.H).,

2. Bloqueando la acción a nivel gonadal de F.S.H. y L.H.,
3. La Prolactina elevada actúa sobre los receptores mamarios produciendo Galactorrea. (Diagrama 1),,
4. Se ha supuesto que los niveles altos de Prolactina pueden tener un efecto androgénico sobre el ovario humano (18).

En esta forma queda establecido el Síndrome de Amenorrea-Galactorrea-Esterilidad que nos ocupa en el presente artículo y sus relaciones patológicas con la presencia ó no, de tumor pituitario.

Su manejo con dosis bajas y continuas de un bloqueador Dopaminérgico (Alfa-Bromo-Ergocriptina), es uno de los propósitos de esta presentación.

Aquellas pacientes con hipotiroidismo primario se manejaron esencialmente con Hormona Tiroidea.

I MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron cuarenta pacientes con Oligo y/o Amenorrea. Se tomó una historia completa, incluyendo un examen de los senos y pélvico.

Diez pacientes presentaban Oligo-Amenorrea anovulatoria y treinta, amenorrea mayor de 90 días.

La Galactorrea se valoró de acuerdo a su intensidad, de una a cuatro, de acuerdo con el criterio de Tolis y asociados (13).

Además, se estableció si se trataba de Galactorrea oculta ó espontánea, uni ó bilateral.

Las Concentraciones plasmáticas de F.S.H. y L.H., se realizaron por Radio-Inmuno-Análisis (R.I.A)*.

* Sociedad Vallecaucana de Obstetricia y Ginecología.

Trabajo presentado al XIII Congreso de Obstetricia y Ginecología - Bogotá 1979

RELACIONES DE LA DOPAMINA-PROLACTINA Y BROMOCRIPTINA
EN AMENORREA GALACTORREA ASOCIADA CON HIPERPROLACTINEMIA

Los valores normales de F.S.H. para la fase folicular son de 5-20 mlu/ml; de 12-30 para la fase ovulatoria, y de 5-15 para la fase luteínica.

Para L.H. los valores normales para la fase folicular son de 2-30 mlu/ml., 40-200 para la fase ovulatoria y de 0-20 para la luteínica.

La Prolactina sérica también se determinó por R.I.A.*, con valores estándar normales de 0-25 ng/ml. Se consideraron como medianamente elevados, cifras de 26-50 ng/ml, y severamente elevadas, por encima de 50 ng/ml.

La función tiroidea se obtuvo también en base a determinaciones de T.S.H. por R.I.A., con valores normales de 0.4 a

5.0 mil/ml.

Algunas pacientes tuvieron además; de terminaciones de I131, Triyodotironina (T3) y Tiroxina (T4). Valores normales para T3: 75-180 ng/dl, y para T4: 5.0-12.0 mcg/dl.

La mayor parte de las pacientes con prolactina alta tuvieron radiografías de silla turca y secciones tomográficas (Tomografía). Se consideraron anormales ó patológicas cuando se presentó una marcada anormalidad en el contorno, asimetría infero-lateral de la silla, duplicación del piso ó erosiones de la lámina dura, excediendo de 2mm.

Algunas con patología demostrada, tuvieron Tomografía Axial Computarizada (C.A.T.).

Los niveles estrogénicos fueron evaluados mediante un extendido vaginal (Shorr) y por la respuesta endometrial a la administración de Progesterona (Provera 10 mg diarios/10 días consecutivos). La respuesta ovulatoria se determinó por la temperatura basal, histología endometrial y embarazo.

Aquellas pacientes con Síndrome de ovario androgenizante y galactorrea, tuvieron determinaciones de testosterona por R.I.A., con valores normales para esta técnica, de 25-100 ng/dl.

Sin excepción, las pacientes fueron interrogadas sobre si hubo ó no lactancia previa, estímulos erógenos del pezón, y administración antes del último año; de tranquilizantes, esteroides contraceptivos u otros farmacos.

Las pacientes recibieron una dosis baja y continúa de 1.25 a 2.5 mg de Alfa-Bromo-Ergocriptina (PARLODEL(R))*, la cual

- * 1. Para FSH y LH, se usaron los Kits de Cea (Sorin Biomédica gruppo Radio-Chimica., 13040 Saluggia (Vercelli), Italia.
- * 2. Para RIA de TSH y Prolactina., se usaron los Kits de Abbot Laboratories, Diagnostic División, North Chicago, Illinois, 60064.
- * 3. Para testosterona se usaron los Kits de Mallinckod Incl., St Louis., Mo 63134. Los R.I.A. efectuados, seguen el método convencional descrito por Berson (19).
- * PARLODEL(R), suministrado por los Laboratorios SANDOZ., Bogotá., Colombia.

nunca excedió de los 5.0 mgs en una sola toma administrada a las 9:00 p.m.

Se incluyeron en este estudio, diez pacientes con Síndrome de ovario androgénico, fallidos a los tratamientos convencionales (resección de cuña de ovarios, clomifeno y hormonas liberadores)* (17).

Administrado el PARLODEL(R), se efectuaron controles periódicos a partir del décimo día de iniciado el tratamiento.

Se presentaron cuarenta (40) pacientes con edad promedio de 28 años; de éstas, 24 eran nulíparas, 7 primíparas y 9 con más de dos embarazos. Ninguna presentaba más de tres.

Consultaron por esterilidad primaria ó secundaria 36 pacientes (87.5%). El resto de ellas, 4, no estaban interesadas en fertilidad.

Diez pacientes presentaban Oligoamenorrea (25%), y treinta (75 %) amenorreas con una duración de 3 meses a nueve años, con un promedio de amenorrea de 21 meses.

El peso osciló entre 45 y 70 kilos, con un promedio de 57 kilos.

El nivel estrogénico se consideró bajo. Índice de cornificación celular menor del 30 %, en veinte pacientes, 50%. Con prueba de progesterona negativo, 14 pacientes (70%). Trece pacientes, 32.5%; presentaron un nivel estrogénico normal, con un test de progesterona positivo en siete casos (54%).

Presentaron Galactorrea espontánea un ó bilateral mediana, 10 pacientes (25%) - (I y II) y severa (III y IV), 19 pacientes (47.5 %). (Fig. 1).

Galactorrea oculta (obtenida por expresión manual), se encontró en seis pacientes (15%), y el resto, cinco pacientes, no presentaban Galactorrea pero tenían Hiperprolactinemia.

II RESULTADOS

GALACTORREA

FIGURA 1.- NIVELES DE PROLACTINA SERICA Y GALACTORREA ANTES Y DESPUES DE PARLODEL® (1.25-2.5mgr/noche)

En las pacientes sometidas a terapia con PARLODEL(R), se revirtió la Galactorrea en 13 de 20 pacientes (65%). En 6 pacientes persistió en forma mediana (30%), y en 1 paciente en forma severa; a pesar de haberse controlado los niveles altos de Prolactina.

NIVELES SERICOS DE PROLACTINA:

Las pacientes estudiadas (N=40) - Fig. 1 con oligoamenorrea-galactorrea, presentaron prolactinas normales sólo 7 pacientes (17.5%). El resto, 33 pacientes (82.5%), presentaron hiperprolactinemia.

Doce pacientes (36%) presentaron elevaciones medias de prolactina (26-50 ng/ml).

Las 21 pacientes restantes (63.7%) presentaron por debajo de las cifras normales, y solamente en un caso, persistió una prolactina mayor de 50 ng/ml, la cual no cedió a una dosis continua de 5 mg/día. Esta paciente presentó una tomografía normal.

TOMOGRAFAS Y NIVELES DE PROLACTINA

Se encontraron 7 pacientes con tomogramas anormales, cifras promedios de prolactina severamente elevados de 75 ng/ml., seis de las cuales presentaron Galactorrea severa y una con Galactorrea moderada; coincidiendo con niveles estrogénicos bajos, de acuerdo a lo postulado por Davajan y colaboradores (14) y (28), quienes observaron que las pacientes con hiperprolactinemia y bajos niveles estrogénicos poseen una mayor proporción de tomogramas anormales.

RELACIONES DE PROLACTINA CON F.S.H y L.H.:

Comparando los niveles de Prolactina con las determinaciones de F.S.H. y L.H.; se observó que no existen modificaciones sustanciales en las pacientes con Prolactina medianamente elevada. (Fig. 2).

FIGURA 2 - DIFERENTES NIVELES DE PROLACTINA SERICA
Y SUS RELACIONES CON **F.S.H.** - **L.H.**

No obstante, en aquellas pacientes con hiperprolactinemia severa (mayor de 50 ng/ml), los niveles para F.S.H. y particularmente para L.H., se encuentran bajos.

Es de anotar, que en ninguno de los 3 grupos con prolactina normal, moderada y alta; los niveles de L.H. en pacientes con oligo-amenorrea-galactorrea, presentan cifras compatibles con ovulación, antes de su tratamiento con un bloqueador dopaminérgico.

RESULTADOS SOBRE EL CICLO MENS- TRUAL, OVULACION Y EMBARAZO:

En las pacientes manejadas (N=40), se encontraron 10 con oligoamenorrea, 30 con amenorrea promedio de 21 meses. De ellas, fueron sometidas a terapia con PARLODEL(R) 36 (90%), durante un tiempo promedio de tres meses. La mayor parte, 24 (66%), recibieron

una dosis nocturna única de 1.25 mg, y las 12 pacientes restantes, (34%), recibieron dosis superiores, pero nunca excediendo los 5 mg/noche. Esta última dosis sólo la recibieron 2 pacientes.

La mayor parte de las pacientes: 28 (70%), regularizaron ó reanudaron sangrados menstruales, incluyendo las amenorreas de larga data, presentando ciclos ovulatorios.

Se presentaron 15 embarazos sobre 36 (42%), excluyendo una paciente virgen y 3 que no se encontraban interesadas en embarazo y utilizaban anticonceptivos no hormonales.

Se presentaron dos abortos; uno de ellos ocasionado por terapia anticoagulante en una paciente con flebitis severa, y el otro sin causa aparente.

Los 13 embarazos restantes continuaron

su evolución normal, habiéndose presentado a la fecha de este escrito (Ag 30/79), tres partos con productos normales. Trece embarazos ocurrieron con terapias bajas de 1.25 mg/día, y dos con dosis de 2.5 mg.

La mayor parte quedaron embarazadas entre el 3o y 5o ciclos, a partir de la iniciación del PARLODEL(R).

Dos pacientes recibieron hormona tiroidea por presentar hipotiroidismo con TSH elevados. Una de ellas presentó un embarazo bajo terapia con CINOMEL (R), y tuvo un aborto no embrionado a los dos meses. Continuó con terapia tiroidea asociada en esta oportunidad con PARLODEL(R); 2.5 mg/noche, presentando nuevo embarazo al tercer ciclo, con feto normal a término.

La otra paciente bajo terapia tiroidea y PARLODEL(R), presentó un aborto recientemente, de nueve semanas no embrionado.

III. COMENTARIO:

El PARLODEL(R) (2Bromo-Alfa-Ergocriptina en forma de mesilato) inhibe la secreción de Prolactina sin influir sobre otras hormonas hipofisiarias (Somatotrópica, Gonadotrópicas, tirotrópica), excepto en acromegalia cuya elevación de Somatotropina es reducida por la sustancia dopaminérgica.

La prolactina es indispensable para el mantenimiento de la lactancia; sin embargo, su elevación se traduce en una galactorrea no fisiológica asociada a menudo con trastornos severos en el sistema hipotálamo-pituitario, interfiriendo con el ciclo ovulatorio y menstrual con la consecuente amenorrea, galactorrea, esterilidad y probable androgenismo. Actualmente se ha destacado el papel de la prolactina y sus relaciones con la fase secretora corta y/o insuficiente (20).

La presencia de prolactina es necesaria en el ovario humano para la síntesis de progesterona por las células luteí-

nicas de la granulosa, expuestas en un medio de cultivo, hecho que sugiere la presencia de receptores específicos para PRL en el ovario (21).

Se acepta el hecho de que la bromo-ergo-criptina produce una reducción considerable de la prolactina en la lactancia humana y en otros tipos de galactorrea (22) y (23).

Del Pozo y colaboradores (20) por otro lado, administrando 3 mg diarios de bromo-ergocriptina en pacientes normales; demostraron que en esta dosis el bloqueador dopaminérgico no tiene en cuanto a la ovulación y formación del cuerpo lúteo. En dosis mayores (5 mg/día), la bromo-ergocriptina produce un marcado descenso en los niveles de PRL plasmática, por debajo de los niveles normales límites; particularmente en dosis de 7.5 mg/día, produciendo además, una franca caída en los índices luteínicos de la segunda parte del ciclo menstrual.

Por otra parte, los niveles altos de prolactina, como hemos visto anteriormente, pueden ser decapitados con el uso del PARLODEL(R) para suprimir la galactorrea y cuando ésta se acompaña además de ausencia de ovulación, amenorrea y esterilidad; se puede revertir el cuadro restableciendo el ciclo normal y la menstruación inclusive en casos de ovario androgénico refractario (17).

En forma análoga, el PARLODEL(R) puede ser utilizado en el Síndrome de Chiari-Frommel-Amenorrea de post-parto con galactorrea y Amenorrea-galactorrea ideopática (Síndrome de Argonz del Castillo) ó tumoral (Forbes Albright).

De igual manera, se obtienen resultados satisfactorios en Amenorrea-Galactorrea idiopática producida por sicofármacos y esteroides.

Actualmente, y por su relación con la fase secretora corta y/o insuficiente como se anotara anteriormente, se obtienen resultados satisfactorios en infertilidad por

aborto habitual ó en esterilidad por fase secretora inadecuada, al igual que en síndrome de ovario androgénico refractario a la terapia convencional establecida, incluyendo resección cuneiforme.

Puede ser utilizada además, en mastalgias asociadas con síndrome de tensión premenstrual y retención de líquidos y en casos de acromegalia como adyuvante al tratamiento quirúrgico ó radioterapéutico, lo mismo que en los adenomas destructivos ó no de la silla turca, como tratamiento previo ó complementario a la cirugía transfenoidal.

Se han efectuado numerosos estudios demostrando la eficiencia de la bromo-ergocriptina (22) y (23) en el ser humano. Las dosis utilizadas generalmente, van de los 5-15 mg, administradas durante el día.

Otros autores (24), han administrado recientemente la bromo-ergocriptina en forma intermitente y cíclica en amenorrea (2.5 mg dos veces al día), a partir del 5o. día del ciclo y hasta el 2o. día del aumento de la temperatura basal post ovulatoria, obteniendo así, una reducción de la prolactina consecuentemente puede retornar a sus niveles altos.

Recientemente (25), comenzaron a usarse dosis bajas (1.25 mgs) y continuas de PARLODEL(R), administradas durante la noche. Las razones principales fueron la no disponibilidad suficiente de droga y evitar los efectos secundarios (vértigo, náusea, hipotensión, etc), los cuales con la administración de una dosis única nocturna, se pueden obviar en su mayor parte (25).

En esta forma fue como iniciamos el trabajo que nos ocupa; con la administración de una sola dosis baja, continua y nocturna en 37 pacientes con síndrome de oligomenorrea-galactorrea-esterilidad; grupo manejado en su gran mayoría, en la Unidad Asistencial Rafael Uribe de Cali (ISS) y complementado con un grupo de pacientes privadas.

Los resultados obtenidos fueron satisfactorios y promisorios en estas dosis, y

con su administración nocturna obviamos la mayor parte de los efectos secundarios.

La mayoría de los pacientes, con oligo y amenorrea, regularizaron o renudaron sus sangrados, la mayoría ovulatorios, obteniéndose en un período corto de tratamiento (3 meses de promedio), 15 embarazos (42%).

Se presentaron dos abortos hasta la fecha (Ag. 30/79), dos partos con producto normal; el resto, continúan su embarazo con una evolución normal.

Los resultados en galactorrea fueron igualmente satisfactorios superándola en el 65% de las pacientes controladas.

En todos los casos descritos con galactorrea y prolactina elevadas (26) y (27), sobre todo en aquellos casos con prolactinas superiores a 200 ng/ml (28), se encuentran asociados con adenomas pituitarios.

En nuestras pacientes, se encontraron radiológicamente 7 lesiones tumorales produciendo alteraciones patológicas de la silla turca (Tomografía), en las cuales se están haciendo los estudios correspondientes (Campimetría y otros estudios neurológicos) para determinar su tratamiento. Además, vale la pena anotar la asociación de prolactina elevada, estrógenos bajos y adenomas pituitarios (26) (27) y (28), asociación encontrada también en nuestra serie.

Se observó además, que algunas pacientes con galactorrea presentaban una disminución notoria de la libido y cefalea persistente, la cual se recuperó y desapareció al ser manejadas con PARLODEL(R).

Valdría la pena mencionar cual sería el seguimiento de la paciente en embarazo con relación a la época de interrupción de la bromo-ergo-criptina, verificado el embarazo. Sobre esto existen algunas evidencias (25) y (18) en pacientes que han mantenido la dosis durante todo el tiempo de embarazo con la obtención de un producto normal.

Del Pozo (18), no ha observado hasta el momento problemas teratogénicos producidos por esta sustancia. Nosotros pensamos que una vez verificado el embarazo no hay razón para mantener su administración en un período mayor de dos semanas, a no ser en aquellas pacientes con antecedentes de aborto habitual en el primer trimestre.

Aquellas pacientes de amenorrea-galactorrea con tumores pituitarios fueron manejadas antes del año 1974, mediante la remoción neuro-quirúrgica de su tumor pituitario. Los resultados hasta ese entonces, no fueron halagadores debido a sus complicaciones post-operatorias y por la disfunción pituitaria consecuente (31) y (33).

A partir de esta época, existen publicaciones (31) (32) que mejoraron las estadísticas, practicando microcirugía selectiva de adenomas secretores de prolactina.

Recientemente, un grupo, de California (30) en un estudio prospectivo, presentan 46 pacientes con adenomas pituitarios-amenorrea y galactorrea, las cuales fueron sometidas a remoción selectiva trans-esfenoidal de estos tumores. Sus resultados fueron satisfactorios en cuanto a la restauración del ciclo menstrual (83%), eliminación de la lactancia (75%) no produciendo alteraciones severas de la función pituitaria.

En nuestro medio aún no existen las garantías suficientes para este tipo de cirugías. Por lo tanto, consideramos que ésta sólo estaría reservada a aquellas pacientes que presentasen un serio disturbio neurológico o evidencia de destrucción importante de la silla turca por Tomografía ó C.A.T. Es aquí donde creemos que la Alfa-Bromo-Ergocriptina (PARLODEL(R)), puede desempeñar un papel muy importante en la regularización de la función endocrina y evitar así mayores complicaciones neurológicas.

RESUMEN

Se presenta un estudio llevado a cabo con cuarenta pacientes que padecían de Oligo y/o amenorrea. A todas se les practicó examen clínico completo radiológico (silla turca) y hormonal (FSH, LH y Prolactina).

Diez casos presentaban oligo-amenorrea anovulatoria y treinta amenorrea por un periodo mayor de noventa días. La galactorrea concomitante se valoró de acuerdo con su intensidad siguiendo el criterio de Tolis y col. Se les administró a las pacientes una dosis baja y continua de 1.25 a 2.5 mg de alfa-bromo-argocriptina (Parlo-del .R.) sin exceder de los 5 mgrs en una sola toma y administrada en la noche a una misma hora, por más de diez días consecutivos. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: Control de galactorrea en un 65% de los casos que anteriormente la presentaban. Los niveles de Prolactina pasaron de hiperprolactinemia severa en 21 casos (63.7%) antes de la medicación a niveles inferiores a los normales en 24 pacientes después de la medicación y en uno solamente los niveles persistieron altos (más de 50 ng/ml). Obsérvese además, que en pacientes con hiperprolactinemia los niveles de FSH y LH se encontraban bajos. En cuanto a la oligo-amenorrea la mayor parte de las pacientes (70%) regularizaron o reanudaron sangrados menstruales, incluyendo aquellas con amenorrea de larga data, en las cuales sin embargo persistieron ciclos anovulatorios.

SUMMARY

A study carried out with 40 patients suffering from Oligo and/or amenorrhea, was shown. A complete clinical X-ray (Turkish Saddle) and hormonal (FSH, LH and prolactin) examination was practised to all of them.

Ten cases suffered from anovulatory oligomenorrhea and 30 from amenorrhea for a period no longer than 90 days. Concomitant galactorrhea was rated according to its intensity following Tulis and col. criteria. A low and constant dose of 1.25 to 2.5

mgs of alpha-bromo-argocriptin (Parlodel .R.) was administered to the patients, without exceeding 5 mgrs in the same dosage, at the same hour at night during nine consecutive days. The results obtained are as follows: Control of galactorrhea in 65% of the cases previously suffering from it. Prolactine levels exceeded acute hyperprolactinemia in 21 of the cases (63.7%) before the dosage, were below normal levels in 24 patients after the dosage, and remained high (more than 50 ng/ml) only in one case. Furthermore, it was noted that in patients with hyperprolactinemia the FSH and LH levels were low. Regarding oligomenorrhea, most of the patients (70%) normalized or renewed menstrual bleedings, including those with long data amenorrhea who, nevertheless, continued having anovulatory cycles.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. VEZINA J.L., and SUTTON T.J.: "Prolactin secreting pituitary microadenomas", *A m.J. Roentgenol.Radium Ther. Nucl.Med.* 120:46., 1974.
2. TOLIS G., SOMMA M., VAN CAMPENHOUT J., et al. "Prolactin Secretion in 65 patients With galactorrhea", *Am. J. Obstet. y Gynecol.* 118:91., 1974.
3. Edwards Cr.W., FORSYTH I.A., and BESSER G.M.: "Amenorrhea, Galactorrhea and primary hypothyroidism with high circulating levels of Prolactin", *Br. Med. J.* 3:462., 1971.
4. LEVIN M.E., DAUGADAY W.H., and LEVY I.: "Persistent lactation associated with pituitary tumor and hyperadrenal corticism", *Am. J.Med.*, 27:172., 1959.
5. DAVIDOFF L.M.: "Studies in acromegaly III. The anamnesis and symptomatology in one hundred cases", *Endocrinol.* 10:461., 1962.
6. KLEINBERG D.L., NOEL G.L., and FRANZA G.: "Galactorrhea: A study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors", *N. Engl. J.Med.*, 296:589., 1977.
7. ISRAEL R., MARCH C.M., and KLETZKY D.A.: "Post-pill amenorrhea: Investigation and therapeutic response, in ovulation in the human", *Serano Symposium.*, New York., 1976., Academic Press Inc., pp. 181-142.
8. EHARA Y., SILER T., VANDERBERG G., SINHA Y.N., and YEN S.S.C.: "Circulating prolactin levels during the menstrual cycle: Episodic release and diurnal variation", *AM. J. Obst y Gynec.*, 117:962., 1973.
9. VEKEMANS M., DELROYE P., L'HERMITE M., and ROBIN C: "Serum prolactin levels during the menstrual cycle", *J.Clin. Endocrinol. Metab.*, 44:989., 1977.
10. PEREZ A., VELA P., MASNICK G.S. and POTTER R.G.: "Firts ovulation after childbirth: The effect of breast feeding", *Am.J Obstet y Gynec.* 114:1041., 1971.
11. BERMAN M.L., HANSON K., and HELLMAN I.L.: "Effect of breast-feeding on post partum menstruation ovulation and pregnancy in Alaska Eskimos", *Am. J. Obstet & Gynecol.*, 50: 139, 1977.
12. FORSBACH G., SORIA J., CANALES E.S., GUSMAN V., CABEZAS A., and ZARATE A: "Gonadotropic Responsiveness to clomiphene, LRH, Estradiol and bromocriptine en galactorrhea woman", *Obstet. Gynec.*, 50: 139., 1974.
13. TOLIS G., SOMMA M., VAN CAMPENHOUT J., and FRIESEN H: *Am. J. Obstet & Gynec.*, 118:91., 1974.
14. DAVAJAN V., KLETZKY O., MARCH C.M., ROY S., MISHELL D. R. Jr: "The significance of galactorrhea in patients with normal menses, oligoamenorrhea and secondary amenorrhea", *Am. J. Obst. / Gynec.*, 130, 8, 894., April 15 1978.
15. POLATTI F., BOLIS P.F., RAVAGNI M.F., BARUFFINI D., CAVALLERI A.: "treatment of hyperprolactinemia amenorrhea by intermittent administration of bromocryptine (b 154)", *Am. J. Obstet & Gynecol.* 131, No. 7., 792, August 1 1978.
16. SPELLACY W., CANTOR B., KALRA P.S. BUHI W.C., BIRK S.A.: The effect of varying prolactin levels on pituitary luteinizing hormone and follicle stimulating hormone response to gonadotropin-releasing hormone", *Am. J. Obst & Gynec.*, 132., No. 2., 157., Sept 15 1978.
17. DEL CORRAL F., BOTERO A., SALCEDO C.A.: "Síndrome de ovario androgénico asociado con hiperprolactinemia, fallidos a tratamientos convencionales, manejados con dosis bajas de alfa-bromo-ergocriptina", Para ser presentado en el Congreso Colombiano de Obstetricia y Ginecología., Bogotá, Colombia, 1979.
18. DEL POZO E.: Comunicación personal a uno de nosotros (F DEL C.), Cali., Febrero de 1979.
19. YALOW R.S., and BERSON S.A.: "In principles of competitive protein binding assays", Edited by W.D.Odell and W.H. Danhaday J. B., Lippincott C, Phil., 1970., Ch 1.
20. DEL POZO E., GOLDSTEIN M., FREISSEN H., BRUN DEL RE., and EPPENBERGER U: "Lack of action of Prolactin supresion on the regulation of the human menstrual cycle", *Am. J. Obstet & Gynec.*, Vol 123:719., 1975.
21. SAITO T., and SAYENA B.B.: "Specific receptors for prolactin in the ovary", *Acta Endocrinol (KBH).*, 80:126., 1975.

22. BESSER G.M., PARKE L., EDWARDS C.R. W., FORSYTH I.A., and MC NELLY A.S.: "Galactorrhea: Successful treatment with reduction of plasma prolactin levels by Br-Ergocryptine", *Med. J.*, 2:743., 1972.
23. LU, K., KOCHK Y and MEITES Y., "Direct inhibition by ergocorrine of pituitary prolactin release", *Endocrinology* 89:229, 1971.
24. POLATTI F., BOSIS P.F., PAVAGACNI-PROVIZER M.F., BARUFFINI A., CAVALLERIA: "Treatment of hyperprolactinemic amenorrhea by intermittent administration of bromocriptine (CB 154)", *Am. J. Obstet & Gynecol.*, Vol 131., No. 7., 792., August 10. 1978.
25. DE BERNAL M., DE VILLAMIZAR M., DE GOMEZ M.C.: "Prolactinas: Efecto de la 2 Alfa-Bromo-Ergocriptina", V Congreso Colombiano de Medicina Interna., Cali., Col., Octubre 31 de 1978.
26. VEZINA J.L. and SUTTON T.J.: "Prolactin secreting pituitary microadenomas", *Am. J. Roentgenol., Radium Ther. Med. Nucl.*, 120: 46., 1974.
27. TOLIS G., SOMMA M., VAN CAMPENHOUT J., et al.: "Prolactin secretion in 65 patients with galactorrhea", *Am. J. Obstet. & Gynecol.*, 118:91, 1974.
28. DAVAJAN M.D., KLETZKY M.D., MARRET C.M., ROY S., MISTELL D.R. Jr: "The significance of galactorrhea in patients with normal menses, oligoamenorrhea and secondary amenorrhea", *Am. J. Obstet & Gynecol.*, Vol 130., No. 8, 894, April 15 1978.
29. MARCH C.M., KLETZKY O.A., and DAVAJAN V: "Clinical response to CB-154 and the pituitary response to TRH-GNRH in patients with galactorrhea-amenorrhea", *Fert. Steril.*, 28:521., 1977.
30. KEYE W.R., Jr., CHANG R.J., MONROE S. E., WILSON C.B., JAFFE R.B.: "Prolactin secreting pituitary adenomas in women", *Am. J. Obstet & Gynecol.*, Vol 134., No. 4, 360., June 15 1979.
31. BOYAR R.M., KAPPEN S., WEITZMAN E.D., and HELLMAN L.: "Pituitary microadenoma and hyperprolactinemia: A cause of unexplained secondary amenorrhea", *N. Engl. J. Med.*, 294: 263., 1976.
32. CHANG R.J., KEYE W.R. Jr., YOUNG J.R., WILSON C.B. and JAFFE R.B.: "Detection, evaluation and treatment of pituitary microadenomas in patients with Galactorrhea and Amenorrhea", *Am. J. Obstet & Gynec.*, 128: 356., 1977.
33. WIEBE H.R., KRAMMER R.S., HAMMOND C.B.: "Surgical treatment of prolactin secreting microadenomas", *Am. J. Obstet & Gynec.*, Vol 134., No. 1., May 1979.