Embarazos en 48 Pacientes Hiperprolactinémicas

Dr. Fabio Sánchez Escobar
Dr. Jorge Mario Mejía Restrepo

Dr. Guillermo Henao Cortés
Dr. Gabriel Devia Manjarrés

Grupo de Ginecología Endocrina y
Reproducción Humana.

Departamento de Obstetricia y Ginecología.

Centro de Investigaciones Médicas.

Facultad de Medicina — Universidad de
Antioquia.

Hospital San Vicente de Paúl.
Medellín — Colombia.

Reimpresos:

Dr. Fabio Sánchez Escobar
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Hospital San Vicente de Paúl
Medellín — Colombia — S.A.M.

INTRODUCCION

Los estados de hiperprolactinemia se asocian frecuentemente a esterilidad como consecuencia de anovulación (1-2), cuerpo lúteo insuficiente (3-4) y posiblemente hostilidad cervical, de acuerdo con la mayor o menor severidad del problema.

La hiperprolactinemia desencadena una perturbación del funcionamiento del hipotálamo y como consecuencia una alteración del mecanismo de retroacción positiva de los estrógenos (5-6), la cual bloquea a la vez la respuesta al clomifeno (7). A nivel hipofisiario puede ejercer un efecto inhibitorio directo sobre la síntesis de gonadotrofinas (8-9-10), indirectamente inhibiendo la Gn RH (11) o aumentando la refractariedad ovárica de ellas (12); esto último mediante el freno de la maduración folicular

que perturba la esteroidogénesis tanto en el folículo como en el cuerpo lúteo (13-14).

La hiperprolactinemia también aumenta la concentración de dopamina a nivel del haz tubero infundibular del hipotálamo (15) con lo cual ejerce un efecto inhibitorio sobre la síntesis de gonadotrofinas, posiblemente por efecto sobre la síntesis de Gn RH; y en forma directa inhibe la LH hipofisiaria (16).

Todos estos mecanismos se conjugan para dar origen a diversos cuadros clínicos que tiene en común los trastornos menstruales, la anovulación y, como resultado, la esterilidad.

En algunos informes se hace énfasis en la diversidad del comportamiento de las prolactinomas en relación con el embarazo, de acuerdo con el tratamiento

médico (17-18-19-20) o quirúrgico (21-22).

Con el empleo reciente de drogas dopaminérgicas se ha logrado una mayor frecuencia de embarazos en pacientes hiperprolactinélicas, como consecuencia de la regulación neuroendocrina y la normalización de la prolactinemia plasmática (23-24).

Desde hace cuatro años hemos utilizado la bromoergocriptina en forma experimental y sólo desde hace dos años, con su comercialización en nuestro país, se ha utilizado en todas las pacientes con trastornos endocrinos secundarios a hiperprolactinemia.

El presente informe tiene como objetivo presentar nuestra experiencia y los resultados obtenidos en el tratamiento de estas pacientes.

Material y Métodos

Se analizan los resultados obtenidos en 48 pacientes embarazadas con hiperprolactinemia, de las cuales 27 fueron tratadas en el Grupo de Ginecología Endocrina y Reproducción Humana del Hospital San Vicente de Paúl, y 21 en el consultorio particular de dos de los autores, localizado en el Centro de Investigaciones Médicas de Antioquia (CIMA) de Medellín.

Se clasifican las pacientes en diferentes entidades, de acuerdo con el cuadro clínico y exámenes complementarios: amenorrea-galactorrea (tumoral, idiopática, post-parto, post-píldoras); síndrome anovulación crónica con estro persistente (o síndrome de ovario poliquístico) y cuerpo lúteo insuficiente. A todas las pacientes se les hizo historia clínica, complementada con exámenes específicos: curva de temperatura basal, citología funcional, análisis de moco

cervical, biopsia de endometrio en la época premenstrual o en cualquier época durante el tiempo de amenorrea, previa exclusión de embarazo; determinaciones hormonales por radioinmunoanálisis para prolactina (P R L). En los casos de atrofia endometrial se solicitan determinaciones de hormona folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH) y determinaciones de 17 cetosteroides en orina de 24 horas. No se cuenta con los medios para determinar pregnandiol en orina o progesterona en plasma.

A las pacientes que tenían concentraciones mayores de 50 ng/ml de P R L, o alguna sospecha clínica de adenoma de hipófisis, se les practicó tomografía de silla turca anteroposterior y lateral, con cortes cada 2 mm, y campimetría por el método de Goldman.

A todas las pacientes se les practicó la prueba de supresión con la bromoergocriptina con el fin de analizar la respuesta individual y la dosis terapéutica (25).

Se prefirió el tratamiento médico con bromoergocriptina, aunque en algunas pacientes se utilizaron otros esquemas terapéuticos diferentes y como otra alternativa, la cirugía transesfenoidal.

Las muestras de sangre para prolactina fueron recolectadas en tubos de ensayo a la temperatura ambiente y luego coaguladas, se centrifugan y el suero se almacenan a -20°C hasta su estudio por radioinmunoanálisis. Las muestras de cada paciente para la prueba de supresión fueron determinadas con un mismo Kit.

Los niveles de prolactina fueron determinados por medición cuantitativa de precipitación del doble anticuerpo (Prolactin Radioimmunoassay Kit. Sorin Biomedica 13040 Saluggia Vercelli Italia)

Resultados

Se estudian un total de 48 pacientes embarazadas con diferentes síndromes de hiperprolactinemia (Tabla 1 — Figura 1). La mayor frecuencia le corresponde al cuerpo lúteo insuficiente (45.8%) seguido del síndrome de amenorrea-galactorrea (31.3%). Sólo una paciente tenía, como única manifestación, la hostilidad cervical y el factor endocrino normal.

Tabla No. 1
PACIENTES HIPERPROLACTINEMICAS EMBARAZADAS DE ACUERDO CON LA ENTIDAD CLINICA

Diagnóstico	No. de pacientes	porcentaje
Amenorrea-Galactorrea	15	31.3
S. de Ovario Poliquístico	10	20.8
Cuerpo Lúteo Insuficiente	22	45.8
Hostilidad Cervical	1	2.1
Total	48	100.0

H.U.S.V.P. U de A (1981)

En el grupo de pacientes con amenorrea-galactorrea le correspondió la mayor frecuencia a la causa tumoral 8, pacientes (53.3%), seguido de la causa idiopática, 3 pacientes (20%); sólo una paciente tenía el diagnóstico de hipotiroidismo (6.7%) (Tabla 2).

48 pacientes tuvieron 50 embarazos; de estos, 47 (94%) fueron por tratamiento médico y sólo 3 (6%) por cirugía transfenoidal. De las 45 pacientes tratadas médicamente, 34 (70.8%) lo fueron con bromoergocriptina; 5 (10.4%) con otros métodos terapéuticos y 6 (12.5%) no necesitaron ningún tratamiento pues se embarazaron duran-

Figura No. 1

PACIENTES HIPERPROLACTINEMICAS EMBARAZADAS DE ACUERDO CON LA ENTIDAD CLINICA

H.U.S.V.P. U de A (1981)

Tabla No. 2
PACIENTES EMBARAZADAS CON DIAGNOSTICO DE AMENORREA GALACTORREA

Diagnóstico	No. de pacientes	Porcentaje
Idiopática	3	20.0
Postparto	2	13.3
Postpíldoras	1	6.7
Tumoral	8	53.3
Hipotiroidismo	1	6.7
Total	15	100.0

H.U.S.V.P — U de A (1981)

te el período de estudio (dos postbiopsia de endometrio, dos al suspender la medicación con bromoergocriptina

Tabla No. 3
**TRATAMIENTO EFECTUADO A 48 PACIENTES
 HIPERPROLACTINEMICAS EMBARAZADAS**

Diagnóstico	No. de Pacientes	T E R A P I A						
		En el estudio	Bromo	L-Dopa	Clomifeno	L-Dopa Clomifeno	Proloid	Cirugía
Amenorrea Galactorrea								
Idiopática	3	—	2	—	—	1	—	—
Postparto	2	—	2	—	—	—	—	—
Postpíldoras	1	—	1	—	—	—	—	—
Tumoral	8	—	—	—	—	—	—	3
Hipotiroidismo	1	—	—	—	—	—	1	—
S. de Ovario Poliquístico	8	2	6	2	—	—	—	—
Cuerpo Lúteo Insuficiente	22	4	17	—	1	—	—	—
Hostilidad Cervical	1	—	1	—	—	—	—	—
Total	48	6	34	2	1	1	1	3

H. U. S. V. P. — U de A (1981)

y dos durante el estudio). (Tabla 3 — figura 2).

Figura No. 2

**TRATAMIENTO EFECTUADO A
 48 PACIENTES
 HIPERPROLACTINEMICAS
 EMBARAZADAS**

H. U. S. V. P. — U de A (1981)

En las 34 pacientes tratadas con bromoergocriptina, (tabla 4 — figura 3) se prescribió la dosis individual luego de la prueba de supresión y en ella se logró un total de 36 embarazos (72% del total de embarazos). Ocho se embarazaron durante el ciclo de prueba, sin que se conociera la dosis respuesta, 18 se embarazaron (50%) con la dosis de 1,25 mg. La mayor respuesta de esta dosis fue el cuerpo lúteo insuficiente, en tanto que los pacientes con amenorrea-galactorrea tumoral necesitaron dosis mayores de bromoergocriptina para embarazarse.

En relación con el tiempo de duración del tratamiento (tabla 5 — figura 4), de las 34 pacientes tratadas con bromoergocriptina hubo 36 embarazos, 8 (22,22%) de estos se obtuvieron durante el ciclo de prueba y 20 (55,5%) durante los primeros dos ciclos. Es de resaltar que las pacientes con amenorrea-galactorrea tumoral necesitaron un número mayor de ciclos que las pacientes con otras entidades clínicas para lograr un embarazo.

Tabla No. 4

RESULTADOS OBTENIDOS DURANTE EL TRATAMIENTO DE 34
PACIENTES CON HIPERPROLACTINEMIA DE ACUERDO A LA
DOSIS INDIVIDUAL DE BROMOERGOCRIPINA
H U S V P – U de A 1979-1981

Diagnóstico	No. Ptes.	No. Embar.	Prueba de Supres.	1.25	250	3,75	5.0	7.5
Amenorrea-Galactorrea								
Idiopática	2	2	1	—	1	—	—	—
Postparto	2	3	3	—	—	—	—	3
Postpíldoras	1	1	—	1	—	—	—	—
Tumoral	5	6	—	1	—	1	3	1
S. de ovario Poliquist	6	6	1	2	1	1	1	—
Cuerpo lúteo Insufic.	17	17	3	13	1	—	—	—
	1	1	—	1	—	—	—	—
Total	34	36	8	18	3	2	4	1

Figura No. 3

RESULTADOS OBTENIDOS DURANTE EL TRATAMIENTO DE
34 PACIENTES CON HIPERPROLACTINEMIA DE ACUERDO
CON LA DOSIS INDIVIDUAL

H. U. S. V. P. U de A (1981)

Tabla No. 5

RESULTADOS OBTENIDOS DURANTE EL TRATAMIENTO DE
34 PACIENTES CON HIPERPROLACTINEMIA DE ACUERDO
A LA DURACION DEL TRATAMIENTO CON BROMOERGOCRIPTINA
H U S V P – U de A 1976–1979

Diagnóstico	No. casos	No. embarazos	Prueb. de Supres.	1o.	2o.	3o.	4o.	5o.
Amenorrea Galact.								
Idiopática	2	2	1	1	—	—	—	—
Post-parto	2	3	3	—	—	—	—	—
Post-píldoras	1	1	—	—	1	—	—	—
Tumoral	5	6	—	—	—	2	2	2
S. de ovario poliq.	6	6	1	2	3	—	—	—
Cuerpo lúteo insuf.	17	17	3	5	7	1	1	—
Hostilidad cervic.	1	1	—	1	—	—	—	—
Total	34	36	8	9	11	3	3	2

Figura No. 4

RESULTADOS OBTENIDOS DURANTE EL TRATAMIENTO DE 34
PACIENTES CON HIPERPROLACTINEMIA DE ACUERDO CON
LA DURACION DEL TRATAMIENTO CON BROMOERGOCRIPTINA

H. U. S. V. P. U de A (1981)

De los 50 embarazos obtenidos 35 ya concluyeron, así: 3 en aborto (8.8%), 4 prematuros (11.7%), 27 de término (79.4%), de uno no se tiene dato; el resto, 15 embarazos en consulta prenatal. No hay actualmente embarazos gemelares (tabla 6).

Tabla No. 6

**EVOLUCION DE LOS 50 EMBARAZOS
DE PACIENTES
HIPERPROLACTINEMICAS**

	No. de Pacientes	Porcentaje
A término	27	54.0
Prematuros	4	8.0
Abortos	3	6.0
Prenatal	15	30.0
Sin datos	1	2.0
Total	50	100.0

H. U. S. V. P. — U de A (1981)

De los 31 partos, 20 (64.6%) fueron normales y espontáneos y 11 (35.4%) intervenidos, 10 por cesárea y uno con espátulas de Velasco (tabla 7).

24 de los 31 niños son del sexo femenino (77.4%) y sólo 7 son del sexo masculino (tabla 8). El peso promedio es de 3.336.45 gms y la talla 50.4 cms.

A un niño se le diagnosticó estenosis pilórica y fue intervenido quirúrgicamente, para un total de 3.2% de malformaciones congénitas.

Tabla No. 7

**TERMINACION DE 31 PARTOS
EN PACIENTES
HIPERPROLACTINEMICAS**

	No. de pacientes	porcentaje
Normal y espontáneo	20	64.6
Espátulas	1	3.2
Cesárea	10	32.2
Total	31	100.0

H.U.S.V.P. — U de A (1981)

Tabla No. 8

**CLASIFICACION DE LOS 31 NIÑOS
DE PACIENTES
HIPERPROLACTINEMICAS
DE ACUERDO AL SEXO**

Sexo	No.	Porcentaje
Masculino	7	22.6
femenino	24	77.4
Total	31	100.0

H. U. S. V. P. — U de A (1981)

Discusión

De acuerdo con la clasificación de las pacientes hiperprolactinémicas aparece el cuerpo lúteo insuficiente como la entidad más frecuente. En el pasado era ignorada y constituía uno de los motivos diagnósticos de esterilidad de causa desconocida en parejas estériles normales; se diagnostica gracias a la biopsia de

endometrio (26) y su correlación con la siguiente menstruación (27) y con los cuadros de temperatura basal; su reconocimiento ha permitido un mejor pronóstico a estas parejas (28-29). La severidad del cuadro clínico está relacionada con la mayor concentración de prolactina plasmática; así en 22 pacientes con cuerpo lúteo insuficiente, la medida de prolactina es 24.9 ± 10.4 ng/ml; en el síndrome de ovario poliquístico, en 10 pacientes, 31.5 ± 13.0 ng/ml y en los síndromes de amenorrea-galactorrea, concentraciones mayores de 100 ng/ml, encontrándose en estos casos una verdadera atrofia endometrial.

Además en las pacientes con hiperprolactinemia es frecuente encontrar fuera de la patología endocrina (anovulación o cuerpo lúteo insuficiente), una verdadera hostilidad cervical; en 26 pacientes a las cuales se les estudió el moco cervical, 20 (77%) tenían moco de mala calidad, verdaderamente hostil al espermatozoide. Sólo una paciente presentó hostilidad cervical con hiperprolactinemia, asociada a endometrio ovulatorio en fase.

La esterilidad por hiperprolactinemia es actualmente de tratamiento médico, debido al mayor conocimiento de la regulación neuroendocrina y a la utilización de efectivas drogas dopaminérgicas como la bromoergocriptina, que es capaz de normalizar en 2 horas los niveles circulantes de prolactina.

En ausencia de esta droga se utilizan otros esquemas terapéuticos, que actúan a nivel central pero que tienen una muy pobre respuesta, (L Dopa, Clomifeno, L Dopa + Clomifeno y Clomifeno + H C G) debido a que la hiperprolactinemia aumenta la refractariedad ovárica (30). La hormona tiroidea únicamente se utilizó en el hipotiroidismo.

Es importante apreciar como el 12% de los embarazos ocurrieron durante la

fase de estudio, posiblemente como consecuencia de cambios endocrinos desencadenados por reflejo medular iniciado en genitales, a nivel de cuello o vagina como ocurre en animales (31).

Consideramos a los prolactinomas como entidades de tratamiento médico y sólo en casos especiales en pacientes que presentan intolerancia a la bromoergocriptina, respuesta paradójica, o ausencia de respuesta a ella, se recurre a la cirugía por la vía transesfenoidal, únicamente en los microprolactinomas.

De ocho pacientes con microprolactinoma, a tres se les practicó adenomectomía transesfenoidal. Todas las pacientes embarazadas con hiperprolactinemia fueron controladas estrictamente durante el embarazo: en el primer trimestre, con el fin de diagnosticar y tratar el cuerpo lúteo insuficiente y durante el resto del tiempo controlar y diagnosticar precozmente el crecimiento de un microprolactinoma hipofisiario. Si existen sospechas de cuerpo lúteo insuficiente en una paciente con un embarazo inicial, por temperaturas erráticas, picnosis elevada con mal plegamiento y adosamiento en la citología, y hemorragia leve macro o microscópicamente, se inicia terapia con progesterona de depósito (Proluton) a dosis de 250 a 500 mgs IM, semanal por 15 ó 20 semanas y se controla cada tres semanas, durante las primeras 20 semanas de gestación valorándose citología funcional y curva de temperatura basal. No se puede controlar en nuestro medio el embarazo con determinaciones de pregnandiol en orina o progesterona en plasma. Se proscribió el uso indiscriminado de Proluton.

A las pacientes con prolactinomas, una vez embarazadas, se les suspende el tratamiento con bromoergocriptina y se controlan estrictamente; se tiene especial cuidado con la sintomatología compatible con el crecimiento del tumor tal

como cefalea de predominio fronto nasal y trastornos visuales, en estos casos, se solicita campimetría cada dos meses. Durante el embarazo no se practica tomografía de silla turca, ni determinaciones de prolactina en suero, por considerar que no son índices pronósticos. Sólo se solicitan durante el postparto y luego cada año en el seguimiento. En sólo tres pacientes fue necesario continuar la terapia con bromoergocriptina durante el embarazo: (una paciente con macroadenoma, una que presentó cefalea fronto-nasal al segundo mes de gestación y una con antecedente de aborto por cuerpo lúteo insuficiente post tratamiento).

La frecuencia de abortos es de 8.8%, porcentaje que no es mayor que el de la población general y coincide con otros informes publicados y muy por debajo al de nuestro hospital 23.7% en 3.292 embarazos (32). El porcentaje de abortos no fue mayor como se esperaba, posiblemente por el control estricto a que se someten estas pacientes con el fin de diagnosticar precozmente el cuerpo lúteo insuficiente; la presencia de prematuridad tuvo una frecuencia más alta con relación a la población general 6.8%, en el nuestro fue de 11.8% y en nuestro hospital 16%.

En las 31 pacientes que tuvieron su parto, existe una frecuencia elevada de cesáreas (32.2%) lo que equivale a que una de cada tres pacientes son intervenidas quirúrgicamente. Porcentaje mu-

cho más elevado que el 19% en nuestro hospital (32). El carácter valioso del feto, posiblemente, ha contribuido a que estas pacientes se les considere de alto riesgo y esto ha resultado en que haya un predominio de partos intervenidos por operación cesárea. Las más mínimas complicaciones maternas o fetales inducen al obstetra a tomar esta decisión.

Contrariamente a otras publicaciones, la frecuencia de niños de sexo femenino de 77.4% es muy alto (33), resultado que por el número tan pequeño (31 niños), no tiene validez estadística. Sin embargo puede no ser un hecho aislado, pues la mayoría de estas pacientes presentan un moco hostil, que sería un factor de selección del sexo. El moco, por el tratamiento, adquiere características de moco favorable, que posiblemente dependa del tiempo de tratamiento. Como en nuestro estudio la mayoría de las pacientes quedaron en embarazo durante los primeros meses, cuando posiblemente el moco no había adquirido las características de moco óptimo y estaba sometido a la acción directa o indirecta de la prolactina y además la concentración de prolactina puede jugar un papel importante en la capacitación del espermatozoide. Estos factores pudieran explicar este resultado.

No se ha apreciado ningún aumento en la frecuencia de malformaciones congénitas, a pesar de que en algunas pacientes el tratamiento ocasionalmente se ha sostenido hasta las 8 semanas de gestación.

Referencias

1. TZINGOUNIS VA, AKSU MF, TSOUKALES SG (1979). Hyperprolactinemia and polycystic ovarian syndrome. *Int J Fertil* 24:276.
2. FALASCHI P, DEL POZO E, ROCCO A, TOSCANO V et al (1980). Prolactin Release in Polycystic Ovary. *Obstet. Gynecol* 55:579.
3. CORENBLUM B, PAIRAUDEAU N, SHEWCHUK AB (1976). Prolactin Hypersecretion and Short Luteal Phase defects. *Obstet. Gynecol* 47:486.

4. MUHLENSTEDT D, BOHNET HG, HAN-KER JP, SCHNEIDER HPG (1978). Short Luteal Phase and Prolactin. *Int J Fertil* 23:213.
5. GLASS MR, SHAW RW, BUTT WR et al (1975). Abnormality of estrogen feedback in amenorrhea — galactorrhea. *Br Med J* 3:274.
6. FORSBACH G, SORIA J, CANALES ES, GUZMAN V, CABEZAS A, ZARATE A, (1977). Gonadotropic Responsiveness to Clomiphene, LRH and Bromocriptine in Galactorrheic women. *Obstet Gynecol* 50:139.
7. Mc GARRIGLE H H G, SARRIS S, LITTLE V AND COL (1978). Induction of Ovulation With Clomiphene and Human Chorionic Gonadotrophin in women with Hyperprolactinemic amenorrhea. *Br J. Obstet Gynecol* 85:692
8. Mc NEILLY AS (1980). Prolactin and the Control of Gonadotrophin Secretion in the Female. *J Reprod Fert* 58:537.
9. TYSON J E, KHOJANDI M, HUTH H, et al (1975). The Influence of Prolactin Secretion on Human Lactation. *Am J. Obstet Gynecol* 121:375.
10. SIMPSON CHW, PLUNKETT ER (1979) Pituitary Function Testing in Amenorrhea — Galactorrhea — Hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 32:510.
11. VASQUEZ JM, ELLEGOOD JO, NAZAIN SJ, MAHESH VB (1980). Effect of Hyperprolactinemia on Pituitary Sensibility to Luteinizing Hormone—Releasing Hormone Following Manipulation of sex steroids. *Fertil Steril* 33:543.
12. ZARATE A, CANALES ES, SORIA J. et al (1972). Ovarian Refractoriness during lactation in women: Effect of gonadotropin stimulation. *Am J Obstet Gynecol* 112:1130.
13. Mc NATTY KP., SAWERS RS, Mc. NEILLY AS (1974). A possible role for prolactin in control of steroid secretion by the human Graafian follicle. *Nature* 250:653.
14. ERICKSON G (1978). Función ovárica normal. *Clin Obstet Gynecol* 1:33
15. BEN — JONATHAN (1980). Catecholamines and pituitary prolactin release. *J. Reprod Fertil* 58:501.
16. KAPTEIN EM, KLETZKY OA, SPENCER CA, NICOLOFF JT (1980). Effects of prolonged dopamine infusion on anterior pituitary function in normal males. *J. Clin Endocrinol Metab* 51:488.
17. MAGYAR DM, MARSHALL JR (1978). Pituitary tumors and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 132:739.
18. LAMBERTS SWJ, KLIJN JGM, DE LANGE SA, et al (1979). The incidence of complications during pregnancy after treatment of hyperprolactinemia with Bromocriptine in patients with radiologically evident pituitary tumor. *Fertils Steril* 31 614.
19. ZARATE A, CANALES ES, ALGER M, FORSBACH G (1979). The effect of pregnancy and lactation on pituitary prolactin — secreting tumours. *Acta Endocrinol* 92:407.
20. SKRABANEK P, McDONALD D, MEAGHER D, DE VALERA E, CARROL C, LANIGAN O, POWELL D (1980). Clinical course and outcome of thirty-five pregnancies in infertile Hyperprolactinemic women. *Fertil Steril* 33:391.
21. KEYE WR, CHANG RJ, MONROE SE, WILSON CB, JAFFE RB (1979). Prolactin — Secreting pituitary adenomas in women. II menstrual function reserves and prolactin production following microsurgical removal. *Am J Obstet Gynecol* 134:360.

22. MURRAY FT, OSTERMAN J, SULEWSKI J, et al (1979). Pituitary Function Following surgery for prolactinomas. *Obstet Gynecol* 54:65.
23. THORNER MO. A Clinical and Pharmacological review, edit Thorner MO, Fluckiger E, Calne DB (1980). Raven Press, New York.
24. The dopamine agonist Bromocriptine Theoretical and Clinical Aspects. Edit Hokfelt B, Nillius J (1978). Sandoz Sweden.
25. SANCHEZ F, GARCIA JE, URIBE H, ABAD A: Prueba de supresión con bromocriptina como índice diagnóstico y pronóstico (en prensa).
26. NOYES RW, HERTING AT, ROCK J (1950). Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1:3.
27. JONES GES, MADRIGAL - CASTRO V. (1970). Hormonal Findings in association with abnormal corpus luteum function in the human: The Luteal phase defect. *Fertil Steril* 21:1.
28. DEL POZO E, WYSS H, TOLIS G, ALCANIZ J, CAMPANA A, NAFTOLIN F (1979). Prolactin and Deficient luteal function. *Obstet. Gynecol* 53:282.
29. SAUNDERS DM, HUNTER JCH, Haase HR, Wilson GR (1979). Treatment of luteal phase inadequacy with bromocriptine. *Obstet Gynecol* 53:287.
30. RADWANSKA E, PHIL M, Mc GARRIGLE HHG, et al (1979). Induction of ovulation in women with Hyperprolactinemic amenorrhea using clomiphene and human Chorionic gonadotropin or Bromocriptine. *Fertil Steril* 32:187.
31. LINCOLN DW (1969). Response of Hypothalamic units to stimulation of the vaginal cervix: Specific versus Non - Specific effects. *J. Endocrinol* 43:683.
32. JUBIZ A, CARDONA LE, MANOTAS R, CASAS N (1981). Diagnóstico de la situación perinatal en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl (Septiembre 80 a mayo 81).
33. Sandoz Pharmaceuticals. Outcome of pregnancy in mothers taking Parlodel. Status october 31, 1980.