

## PROLACTINA Y GALACTORREAS

*Emilio del Pozo*

Grupo de Endocrinología. Departamento de terapéutica experimental de la División de Investigación Clínica, Sandoz AG Basilea, Suiza.

### RESUMEN

Se expone el mecanismo de secreción de prolactina (PRL) con especial atención al efecto de la dopamina (DA) como agente neurotransmisor. El hecho que la secreción de PRL es modificada por medicamentos que actúan al nivel de los receptores de DA en el sistema nervioso central ha abierto nuevas perspectivas en el tratamiento de los síndromes de dependencia de la PRL. Se explica el mecanismo de acción de este lactógeno haciéndose una revisión de los síndromes de hiperprolactinemia, que se acompañan de lactación patológica e infertilidad. La introducción de la bromocriptina (Parlodel) en el tratamiento de estos síndromes ha constituido un avance considerable en la clínica reproductiva al inhibir esta substancia selectivamente la secreción de PRL. Se presentan los resultados clínicos de esta terapéutica: la supresión de PRL en estados de hiperprolactinemia hace cesar la lactación patológica y restituye la fertilidad.

Aunque conocida desde la antigüedad y habiéndose documentado su cuadro clínico ya en el siglo pasado, la galactorrea, es decir la aparición de secreción láctea fuera del postparto, constituye un tema cuyo estudio detallado ha correspondido al último decenio. El gran avance producido se debe a un hecho coincidental pero extraordinariamente importante: la identificación de la prolactina (PRL) como una hormona inductora de la secreción láctea, independiente de la somatotropina y el lactógeno placentario con los cuales presenta similitudes bioquímicas; y la asequibilidad simultánea de una droga capaz de inhibir selectivamente la secreción de esta hormona.

Aunque la existencia de la PRL como lactógeno pituitario había sido confirmada en otros mamíferos, su presencia en plasma humano fué demostrada por primera vez en 1971. A su identificación siguió la elaboración de métodos de ensayo radioinmuno-lógico que ha permitido el estudio experimental y mas tarde clínico de esta hormona. Ha sido en el marco de estudios farmacológicos que se originó el concepto del control dopaminérgico de la PRL.

### CONTROL DE LA SECRECIÓN DE PROLACTINA: PAPEL DE LA DOPAMINA

Contrario a otras hormonas pituitarias, la PRL se encuentra bajo un mando restrictivo hipotalámico. La sección del tallo hipofisario aumenta la secreción de PRL (Turkington et al 1971) aceptándose generalmente que este efecto restrictivo se ejerce

a través de un factor inhibidor denominado PIF (Prolactin-Inhibiting Factor) y que aproximadamente el 80 % de esta actividad del hipotálamo es ejercida por la dopamina (DA) (Enjalbert et al 1978). La presencia de un factor estimulador (PRF = Prolactin Stimulating Factor) no ha sido confirmada en el hombre. Este concepto del control dopaminérgico de la PRL y posiblemente otras hormonas pituitarias, consolidó en el concepto del sistema neuronal que originándose en la zona túbero-infundibular tendría la DA como neurotransmisor (Fig. 1) Hökfelt y Fuxe 1972).

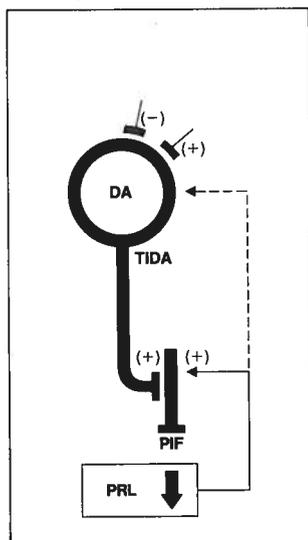


Fig. 1 — Representación esquemática del sistema túbero-infundibular dopamina (TIDA) controlando la secreción de prolactina. El efecto del PIF (o dopamina: DA) sobre la hipófisis es restrictivo

El bloqueo de la síntesis de DA o de sus receptores induciría una *decapitación* farmacológica de la hipófisis, disminuyendo el PIF y liberando las células galactótrovas a segregar PRL en exceso. Este efecto se consigue con fármacos actuando selectivamente sobre este neurotransmisor (del Pozo y Lancranjan 1978), que inducen una depleción general de catecolaminas cerebrales, o bien bloquean la síntesis de las mismas en algún punto (Tabla 1). Al grupo primero pertenecen las fenotiazinas, butirofenonas, etc., y al segundo y tercero la reserpina y la  $\alpha$ -metildopa. Entre las hormonas con acción estimuladora de la PRL se encuentran la TRH, probablemente sin importancia fisiológica, los estrógenos, con su acción estimulante sobre las células galactótrovas, y las recientemente descubiertas encefalinas, endopéptidos llamados opiáceos por su efecto morfínico. Conviene hacer notar que solo los estrógenos pueden actuar directamente sobre la hipófisis sin intermedio del factor PIF o dopamina.

Recientemente se han producido derivados del cornezuelo de centeno, entre los cuales se encuentran compuestos con acción inhibitoria sobre la secreción de PRL (Flückiger y del Pozo 1978). Tres grupos principales se distinguen, teniendo como común

denominador la presencia de un núcleo de ergoleno (Fig. 2). Grupo 1: derivados del ácido lisérgico, como son la ergonovina, ergocornina, metisergida y bromocriptina. La etilamida del ácido lisérgico (LSD) pertenece a este grupo, pero no tiene aplicación

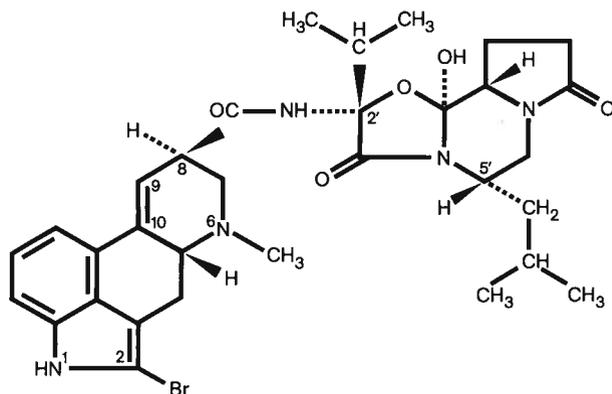


Fig. 2 — Fórmula de la bromocriptina (Parlodel®). El núcleo de ergoleno a la izquierda es común a todos los compuestos derivados del cornezuelo de centeno

Tabla 1  
Estimuladores y inhibidores de la prolactina de uso clínico

ESTIMULADORES	INHIBIDORES
<i>Neurolépticos</i>	<i>Dopaminérgicos</i>
Fenotiazinas (Largactil)	a) Ergotínicos
Butirofenonas (Haloperidol)	Bromocriptina (Parlodel)
Pimocida (Orap)	Lergotril <sup>1</sup>
Sulpirida (Dogmatil)	Metergolina (Liserdol)
<i>Antidepresivos</i>	Lisurid <sup>1</sup>
Dibenzacepinas (Tofranil)	b) Otros
<i>Antihipertensivos</i>	Piribedil (Privastal)
α-metildopa (Aldomet)	Apomorfina
Reserpina (Serpasol)	
<i>Hormonas y antagonistas</i>	
TRH	
Estrogenos	
Ciproterona (Androcur)	
<i>Opiáceos</i>	
Morfina	
Met-enkefalina <sup>1</sup>	
<i>Otros</i>	
Metoclopramida (Primperán)	
Cimetidina (Tagamet)	

<sup>1</sup> Uso experimental

clínica debido a su efecto alucinogénico. El grupo 2 comprende las clavinas, y el grupo 3 las amino-ergolinas o derivados de peso molecular bajo. La bromocriptina fué seleccionada entre estos preparados debido a su potente efecto inhibitor sobre la secreción de PRL, y la falta de acción vascular o uterotónica inherente a otros derivados del ergoleno (Fig. 2). El mecanismo de acción de esta droga parece operar a dos niveles, uno a través del hipotálamo incrementando la síntesis de PIF, y otro directamente inhibiendo la secreción de PRL de las células galactótropas de la hipófisis anterior.

Se piensa que otros neurotransmisores además de la DA pueden modificar la secreción de PRL (del Pozo y Brownell 1979) si bien este efecto no ha podido ser claramente demostrado a falta de inhibidores específicos o estímulos adecuados y reproducibles en el animal de experimentación y en el hombre.

### MEDIDA DE LA PROLACTINA EN LIQUIDOS FISIOLOGICOS

La puesta a punto de ensayos radioinmunológicos específicos ha ayudado considerablemente a comprender la fisiología de la PRL.

Los valores basales determinados en sangre periférica de individuos normales de ambos sexos se presentan en la tabla 2. Pueden existir diferencias relativamente importantes de laboratorio a laboratorio debido a la disponibilidad de standards de diversa procedencia.

Tabla 2  
*Valores basales de prolactina (ng/ml)*

MUJER		VARÓN
Postpuberal	Climaterio	
4,1 ± 0,5 (SE)	2,7 ± 0,3 (SE)	3,8 ± 0,4 (SE)
(2,5 - 16)	(1,8 - 12)	(2 - 15)

Los valores basales aumentan considerablemente durante el embarazo debido a la acción estimulante de los estrógenos placentarios y en el líquido amniótico alcanza concentraciones muy altas sin que se pueda explicar claramente su origen. Llegando al climaterio la PRL baja al disminuir los estrógenos.

### FACTORES FISIOLOGICOS QUE MODIFICAN LA SECRECION DE PROLACTINA

La PRL presenta un ciclo vital en dependencia de los estrógenos (del Pozo y Brownell 1979) recogiendo los valores mas altos (40-300 ng/ml) durante el embarazo tanto en sangre fetal como en materna. En el varón, la PRL plasmática no cambia de manera significativa durante el ciclo vital mientras que en la mujer se eleva ligeramente después de la pubertad bajo el efecto de los estrógenos ováricos para descender de nuevo con el cese de la función gonadal en la menopausia.

Semejante a otras proteohormonas segregadas por la hipófisis, la PRL presenta un ritmo nictemeral. Los valores en sangre se encuentran mas elevados durante el sueño.

Este ritmo no es modificado por la hiperprolactinemia fisiológica mientras que se encuentra abolido en el síndrome de galactorrea-amenorrea. La secreción de PRL es sensible a situaciones de stress, como ocurre en intervenciones quirúrgicas, hipoglicemia, tensión nerviosa y, mas raramente, tras ejercicio físico.

Tabla 3

*Factores fisiológicos que aumentan la secreción de prolactina*

- Estrógenos
- Sueño
- Hipoglicemia
- Factores de stress de otro tipo
- Acto sexual \*

\* No siempre reproducible

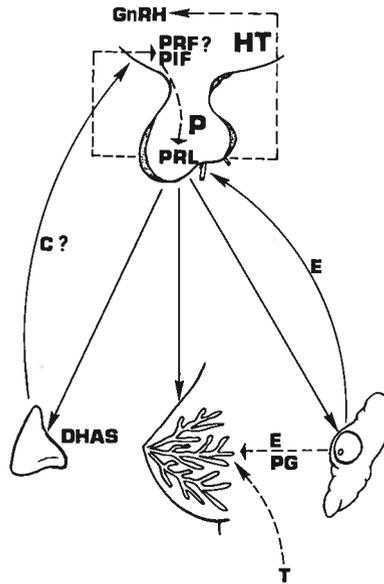


Fig. 3 — Efectos central y periférico de la prolactina. GnRH = hormona estimuladora de las gonadotropinas; HT = hipotálamo; PRF/PIF = factores estimulador e inhibidor de la prolactina (PRL); P = pituitaria; DHAS = Sulfato de dehidroepiandrosterona (de origen suprarrenal); PG = progesterona; T = testosterona; E = estrógenos; C = cortisol: un papel regulador de este esteroide sobre la secreción de PRL no ha sido precisado pero el ritmo nictemeral de PRL se pierde en el síndrome de Cushing

## EFECTOS CENTRAL Y PERIFERICO DE LA PROLACTINA (Fig. 3)

## a) Fisiología

Bajo circunstancias normales, la PRL se encuentra en un equilibrio secretorio dependiente del numero de celulas galactótopas de la hipófisis y del efecto restrictivo hipotalámico. En condiciones basales, a niveles plasmáticos fuera del embarazo, la PRL no tiene poder lactacional debido probablemente a la reducida tasa de secreción y al efecto bloqueador periférico que ejercen sobre la misma los estrógenos del ovario. Es posible que esta hormona se regule a si misma al menos parcialmente a través de un sistema de cortocircuito entre la hipófisis y centros superiores, y en condiciones fisiológicas no parece tener ninguna influencia sobre el control del centro cíclico en la mujer.

Un efecto importante de descubrimiento reciente es la acción reguladora de la PRL sobre la síntesis de progesterona por el cuerpo lúteo (McNatty et al 1974). Estudios clínicos han confirmado datos experimentales mostrando que las células del folículo luteinizante necesitan una concentración mínima de PRL para producir progesterona en cantidades fisiológicas bajo la acción de las gonadotropinas. La supresión de la secreción de lactógeno pituitario que produzca un descenso del mismo en plasma por debajo de un límite crítico ( $<2$  ng/ml) puede dar origen al llamado efecto de *sobre-supresión* de PRL y producir una insuficiencia luteal por síntesis insuficiente de progesterona. Como veremos más adelante, un exceso de PRL circulante puede también inducir el mismo efecto (Schulz et al 1978).

Una acción de esta hormona sobre la glándula suprarrenal no ha sido demostrada en condiciones fisiológicas a pesar de la afinidad marcada y específica de la misma por la PRL. Esta situación parece alterarse en la hipersecreción patológica de PRL en la que se ha podido comprobar un estímulo de la síntesis de precursores androgénicos, sobre todo del sulfato de dehidroepiandrosterona (DEAS) (Bassi et al 1977).

El papel de la PRL en el varón no ha sido bien precisado. Es posible que este lactógeno facilite la acción de las gonadotropinas sobre las células de Leydig e intervenga de forma indirecta sobre la síntesis de andrógenos.

Otras acciones de la PRL como por ejemplo la retención de agua y sodio comprobada en especies inferiores no han podido ser demostradas en el hombre.

## b) Fisiopatología

En la hiperprolactinemia se produce un cuadro clínico bien definido sobre todo en la mujer debido al papel importante de la PRL en la regulación del ciclo menstrual. El efecto de la hiperprolactinemia se puede clasificar de acuerdo con la concentración de la misma (Fig. 4).

Con una elevación moderada se observan trastornos del tipo de irregularidad menstrual; oligomenorrea, ciclos anovulatorios e infertilidad por fase luteal corta. En esta última se ha podido demostrar la acción depresora directa de la PRL sobre la síntesis de progesterona en mujeres que todavía presentan ciclos regulares (del Pozo et al 1979). Valores plasmáticos por encima de 70 ng/ml son incompatibles con el mantenimiento de la función cíclica y la amenorrea es un hallazgo común. Asimismo, es en esta situación en la que se ha encontrado una correlación estrecha entre los valores basales de DEAS y PRL sanguíneos (Bassi et al 1977). Conviene recordar aquí, que en la descripción original del síndrome de galactorrea-amenorrea debido a un tumor pituitario, un número elevado de casos presentaban hirsutismo indicando ya una relación entre la secreción anormal de leche y el metabolismo androgénico (Forbes et al 1954).

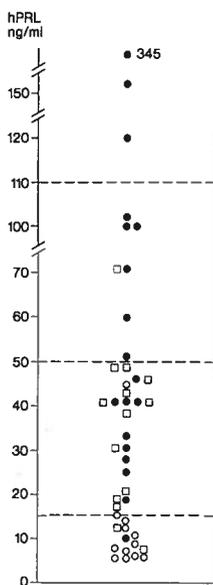


Fig. 4 — Valores basales de prolactina en mujeres con galactorrea. Conforme aumentan los niveles de prolactina empiezan a aparecer trastornos del ciclo y la amenorrea es prácticamente constante por encima de 70 ng/ml. Explicación: círculos abiertos indican ciclos ovulatorios regulares; los cuadrados representan trastornos menstruales del tipo de ciclo anovulatorio, fase luteal corta, etc. Los círculos negros indican amenorrea

El cuadro biológico a nivel del sistema nervioso central se caracteriza por el bloqueo dopaminérgico hipotalámico con descenso endógeno del PIF cuyo mecanismo primario permanece desconocido. Esto se manifiesta biológicamente no solo por la elevación de la secreción basal de PRL sino por una pérdida del ritmo nicotermal de este lactógeno, con una respuesta disminuida o ausente a los bloqueadores farmacológicos de la PRL (fenotiazinas, butirofenonas, etc.). El efecto supresor sobre el centro cíclico parece tener lugar a través de un bloqueo de los receptores estrogénicos del hipotálamo como lo demuestran, a) la resistencia al clomifeno en 85 % de los casos (Thorner et al 1974). b) la falta de respuesta de LH al efecto de feedback positivo de estrógenos exógenos (Aono et al 1976); y c) la reproducción de este último efecto en la mujer al elevar experimentalmente la secreción de PRL (L'Hermite et al 1978).

En el individuo varón la galactorrea por hiperprolactinemia es menos frecuente debido a la falta de inducción previa de tejido mamario funcional. Sin embargo, la acción sobre la gonada masculina se refleja en un descenso de la síntesis de andrógenos acompañado de óligo — o azoospermia (Franks et al 1978).

### CLÍNICA DE LAS HIPERPROLACTINEMIAS

La tabla 4 presenta los síndromes clínicos en los que la hiperprolactinemia puede estar implicada de forma primaria o secundaria. El mecanismo causal se explica en el panel de la derecha tomándose como base el fallo del control dopaminérgico de las células galactótropas. Debe hacerse notar que la hiperprolactinemia va acompañada de galactorrea en el 77 a 88 % de los casos, mientras que en el resto pueden encontrarse una serie de efectos biológicos como la amenorrea sin que exista secreción láctea. Este fallo solo se puede explicar por un defecto parcial de la hormona circulante o insensibilidad de los receptores del tejido mamario.

Las formas clínicas clásicas del síndrome de galactorrea-amenorrea, según Chiari Frommel (1855) (postpartal), Argonz-Ahumada-del Castillo (1953) (idiopático), y Forbes-Allbright (1954) (tumor hipofisario) no constituyen entidades autó-

nomas: hoy se ha podido comprobar que un cuadro clínico de galactorrea-amenorrea puede evolucionar a través de estas tres formas.

El uso de anticonceptivos orales de componente estrogénico parece haber aumentado el número de casos con galactorrea y trastornos menstruales que acuden a la consulta médica. Este tipo de galactorrea se asemeja al síndrome de Chiari-Frommel y su pronóstico es mejor en cuanto al restablecimiento espontáneo del ciclo ovulatorio. Asimismo, la ingestión prolongada de fármacos tranquilizantes, sobre todo del tipo de las fenotiazinas, ha conducido a cuadros de galactorrea y amenorrea.

Causa mecánica de hiperprolactinemia pueden ser la sección del tallo pituitario liberando las células galactótroas a segregar PRL en exceso, o la compresión del mismo por procesos de vecindad, por ejemplo sarcoidosis, tumores, encefalitis, etc. Una causa poco frecuente de hiperprolactinemia es el estímulo de la vía neuronal a partir del tórax.

La disfunción de las células prolactínicas se puede asociar a otras endocrinopatías como son la acromegalia (20 %) el hipotiroidismo, y más raramente el hipertiroidismo y la enfermedad de Cushing.

Tabla 4  
*Síndromes dependientes de la prolactina*

NOMBRE	ETIOLOGIA
Síndromes (con o sin galactorrea): — Chiari — Frommel	Fallo hipotalámico de restaurar la función cíclica en el postparto.
— Argonz-Ahumada-del Castillo	disfunción hipotalámica idiopática
— Forbes-Albright	tumor pituitario
— Por neurolépticos a) estrógenos exógenos: píldora	bloqueo dopaminérgico (PIF) efecto feedback positivo con componente de bloqueo hipotalámico tardío (?) idem sin bloqueo hipotalámico
b) estrógenos endógenos: ovario poliquístico — Subfertilidad con ciclos anovulatorios o fase luteal corta	acción directa sobre el ovario
— Hiperprolactinemia por sección quirúrgica o funcional del tallo pituitario	disrupción del control hipotalámico por fallo anatómico o proceso infeccioso basal (meningitis, sarcoidosis).
— Hiperprolactinemia asociada a otras endocrinopatías como la acromegalia, el hipotiroidismo y la enfermedad de Cushing	mecanismo no aclarado: célula multipotencial (acromegalia) o factor hipotalámico alterado.
— Hiperprolactinemia consecutiva a lesión traumática o infección (herpes) de la pared torácica	excitación del reflejo neural análogo al mecanismo de succión del pezón
— Secreción ectópica de PRL	hipernefroma, tumor de pulmón
— Hiperprolactinemia asociada a cirrosis hepática	mecanismo no aclarado: hiperestrogenismo? asociado a lesión hipotalámica?
— Hiperprolactinemia de la insuficiencia renal.	Existe bloqueo incompleto de dopamina hipotalámica de causa primaria desconocida. Solo se corrige con el trasplante renal, la diálisis no modifica el cuadro.

Una relación de estudio reciente es la existente entre el síndrome del ovario poli-quístico y la hiperfunción de las células de prolactina. La elevación de la PRL circulante en 30 % de casos de este síndrome se debe al efecto estimulante de los estrógenos, que como se sabe son sintetizados en exceso a partir de precursores androgénicos. Característica de esta situación de hiperprolactinemia relativa es el normal funcionamiento del sistema dopamina-PIF lo que hace que el estímulo con TRH o bloqueadores de la dopamina (fenotiazinas, metoclopramida, etc.) ocasione una subida de la PRL plasmática, a diferencia de la hiperprolactinemia hipotálmica en la que este sistema está bloqueado (véase más arriba).

La secreción de PRL a partir de un foco ectópico es posible y se ha descrito en un caso de hipernefroma y no parece ser rara en el cáncer de pulmón. Finalmente, situaciones de hiperprolactinemia relativa cuyo mecanismo no aparece claro son la cirrosis hepática y la insuficiencia renal avanzada.

### TRATAMIENTO DE LAS HIPERPROLACTINEMIAS

En los casos de galactorrea-amenorrea de origen tumoral el tratamiento de elección será naturalmente quirúrgico, habiéndose obtenido buenos resultados utilizando la vía transesfenoidal preconizada por la escuela de Montreal. Objetivo ideal es la adenectomía o enucleación del tejido tumoral respetando el tejido sano residual (Hardy 1971).

Así como el tratamiento quirúrgico del prolactinoma ha experimentado en los últimos años un avance extraordinario, la terapia medicamentosa del síndrome hiperprolactinéxico ha entrado en un período de plena eficacia gracias al empleo de derivados del cornezuelo de centeno, sobre todo de la bromocriptina (Parlodel®). El tratamiento se inicia con dosis bajas de 1.25 mg tres veces al día tomadas con las comidas, incrementando gradualmente para evitar efectos secundarios como la aparición de náusea que va ligada al efecto dopaminérgico (apomorfina). La dosis media eficaz es de 5 mg diarios, pudiéndose aumentar hasta llegar en casos excepcionales a 15 o 20 mg. El efecto clínico es inmediato observándose el restablecimiento de la función cíclica en 4 a 8 semanas en la mayor parte de estas mujeres, habiéndose dado el caso curioso de una mujer con amenorrea primaria concibiendo en el primer ciclo de tratamiento, es decir, llevando un embarazo a término sin haber menstruado en toda su vida. El efecto terapéutico de la bromocriptina viene presentado en los ejemplos que se citan a continuación.

#### a) galactorrea-amenorrea (Fig. 5a) (del Pozo et al 1974).

Una mujer de 27 años se presentó a la consulta con amenorrea y galactorrea moderada de un año de duración consecutiva al cese de un tratamiento contraceptivo oral. La PRL estaba ligeramente elevada, progesterona a nivel folicular y estrógenos reducidos. El tratamiento con 5 mg diarios de Parlodel elevó inmediatamente la temperatura basal y restableció rápidamente la función cíclica, apareciendo reglas regulares. Los estrógenos urinarios incrementaron reflejando una maduración folicular adecuada. La progesterona plasmática indicó la presencia de ciclos ovulatorios y una biopsia de endometrio mostró una fase secretoria normal.

#### b) Anovulación hiperprolactinéxica sin galactorrea (Fig. 5b).

Una joven de 25 años aquejaba una amenorrea instaurada después de episodios repetidos de oligomenorrea. La PRL estaba elevada así como algunos precursores androgénicos, los estrógenos eran bajos y la temperatura basal de tipo monofásico. No había galactorrea, ni espontánea ni a la presión manual. El tratamiento con 5 mg de Parlodel diarios restableció las reglas en un periodo de cuatro semanas. La PRL se normalizó



y la temperatura basal y los valores plasmáticos de progesterona reflejaron la presencia de ovulaciones.

c) Ovulación con subfertilidad por fase luteal corta (Fig. 5c).

Una mujer de 30 años no pudo concebir de nuevo después de un embarazo y partó normales. Los ciclos menstruales eran regulares pero con fase luteal corta. El examen clínico reveló galactorrea e hiperprolactinemia moderadas, y un perfil de progesterona durante el periodo postovulatorio reveló una insuficiencia luteal medida en la integral de la producción total de progestágeno (índice normal  $> 107$  ng/ml/t). El tratamiento con Parlodel, 5 mg diarios, suprimió la PRL y normalizó la fase luteal del ciclo prolongándola de 8 a 12 días y elevando el índice luteal dentro del límite de normalidad. La paciente quedó embarazada en el segundo ciclo de tratamiento.

Recientemente se ha establecido una relación entre el síndrome del ovario poli-quístico y la función de las células lactótroas de la hipófisis (véase mas arriba). Resultados preliminares indican un restablecimiento del ciclo normal en pacientes aquejadas de síndrome anovulatorio con ovarios aumentados de tamaño e hiperprolactinemia cuando son tratadas con bromocriptina.

## SUMMARY

### PROLACTIN AND GALACTORRHEA

The mechanisms of secretion of prolactin (PRL) is presented with special attention to the role of dopamine (DA). The fact that PRL-release is modified by drugs acting at the level of DA-receptors in the CNS has opened new perspectives of PRL-dependent conditions. The mode of action of PRL is outlined and the clinical picture of excessive lactogen secretions is reviewed. This is mainly characterized by abnormal milk secretion and infertility. The recent introduction of bromocriptine (Parlodel) as a selective PRL-inhibitor has provided a useful tool in the management of hyperprolactinemic states. The results of bromocriptine therapy in female and male patients are presented; PRL suppression is followed by cessation of pathological lactation and reestablishment of fertility.

## BIBLIOGRAFIA

- AONO T, MIYAKE A, SHIOSI T, KINUGASA T, ONISHI T, KURACHI K: Impaired LH release following exogenous estrogen administration in patients with amenorrhea-galactorrhea syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 42: 696, 1976.
- ARGONZ J, EHRENFELD EB: A syndrome characterized by estrogenic insufficiency, galactorrhea, and decreased urinary gonadotropin. *J Clin Endocr* 13: 79, 1953.
- BASSI F, GIUSTI G, BORSI L, CATTANEO S, GIANNOTTI P, FORTI G, PAZZAGLI M, VIGIANI C, SERIO M: Plasma androgens in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *Clin Endocrinol* 6: 5, 1977.
- CHIARI J, BRAUN K, SPÄTH J: Klinik der geburstshilfe und gynäkologie. *Erlangen* 1855.
- del POZO E, BROWNELL J: Prolactin: I. Mechanisms of control, peripheral actions and modification by drugs. *Horm Res* 10: 143, 1979.
- del POZO E, LANCRAJAN I: Clinical use of drugs modifying the release of anterior pituitary hormones. In: *Frontiers of neuroendocrinology*, Vol. 5. Ed WF Ganong and L Martini. New York. Raven Press p. 207, 1978

- del POZO E, VARGA L, WYSS H, TOLIS G, FRIESEN H, WENNER R, VETTER L, UETTWILER A: Clinical and hormonal response to bromocriptine (CB 154) in the galactorrhea syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 39: 18, 1974.
- del POZO E, WYSS H, TOLIS G, ALCAÑIZ J, CAMPANA A, NAFTOLIN F: Prolactin and deficient luteal function. *Obstet Gynecol* 53: 282, 1979.
- ENJALBERT A, RUBERG M, KORDON C: Neuroendocrine control of prolactin secretion. In: Progress in prolactin physiology and pathology. Ed C Robyn, M Harter. New York. Elsevier/North-Holland Biomedical Press. p. 83. 1978.
- FLÜCKIGER E, del POZO E: Influence on the endocrine system. In: Handbook of experimental pharmacology. Vol. 49. Berlin. Springer. p. 615, 1978.
- FORBES AP, HENNEMAN PH, GRISWOLD GC, ALBRIGHT F: Syndrome characterized by galactorrhea, amenorrhea and low urinary FSH: comparison with acromegaly and normal lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 14: 265, 1954.
- FRANKS S, JACOBS HS, MARTIN N, NABARRO JDN: Hyperprolactinemia and impotence. *Clin Endocrinol* 8: 277, 1978.
- HARDY J: Transsphenoidal hypophysectomy. Neurosurgical techniques. *J Neurosurg* 34: 581, 1971.
- HÖKFELT T, FUXE K: On the morphology and the neuroendocrine role of the hypothalamic catecholamine neurons. In: Brain-Endocrine Interaction. Median Eminence: structure and function. Ed KM Knigge, DE Scott, A Weindl. Basel. S Karger. p. 181. 1972.
- L'HERMITE M, DELOGNE-DESNOECK J, MICHAUX-DUCHENE A, ROBYN C: Alteration of feedback mechanism of estrogen on gonadotropin by sulpiride induced hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 47: 1132, 1978.
- McNATTY KP, SAWERS RS, McNEILLY AS: A possible role for prolactin in control of steroid secretion by the human graafian follicle. *Nature* 250: 653, 1974.
- SCHULZ KD, GEIGER W, DEL POZO E, KÜNZIG HJ: Pattern of sexual steroids, prolactin, and gonadotropic hormones under prolactin inhibition in normally cycling women. *Am J Obstet Gynecol* 132: 561, 1978.
- THORNER MO, McNEILLY AS, HAGEN C, BESSER CM: Longterm treatment of galactorrhea and hypogonadism with bromocriptine. *Br Med J* 2: 419, 1974.
- TURKINGTON RW, UNDERWOOD LE, van WYK JJ: Elevated serum prolactin levels after pituitary-stalk section in man. *N Engl J Med* 285: 707, 1971.

Pedido de separatas: E. Del Pozo

Sandoz AG  
4002 Basilea. Suiza