

PROLACTINA

REVISION

Dra. Matilde de Bernal (*)

La Prolactina (PRL) es un polipéptido de 198 aminoácidos cuya estructura química no está completamente definida. Su peso molecular aproximado es de 21.000 daltons. En el pasado se la relacionó con la hormona de crecimiento (HGH), por tener ésta intensa actividad lactogénica, pero se sabe que sólo el 16% de la secuencia de prolactina es idéntica a la de HGH.

La prolactina fue reconocida por muchos años como una hormona importante en vertebrados inferiores, pero fue sólo en 1971 que se pudo demostrar como una hormona diferente en los primates¹. Es sintetizada y secretada por células acidófilas específicas de la hipófisis anterior, distinguibles claramente por métodos de inmunofluorescencia de las células acidófilas productoras de HGH. La acción más importante de esta hormona en el humano está en relación con la reproducción.

La prolactina circula en el plasma en dos formas: una molécula "pequeña", monómero de peso de 20.000 y una prolactina o molécula "grande". La primera constituye normalmente el 79-86% del material, pero ambas se comportan igualmente tanto en los ensayos inmunológicos como en el de receptores.

Mecanismos de Control de la Secreción de Prolactina

A diferencia de la mayoría de las hormonas hipofisarias, el hipotálamo ejerce un control inhibitorio en la secreción de prolactina, a través de una hormona que se ha denominado hormona inhibidora de prolactina (PIH o PIF),

cuya evidencia se hace presente en preparaciones tales como la sección del tallo hipofisario^{2,3,6} trasplantes de hipófisis a otros órganos^{3,22} y lesiones hipotalámicas que afecten el sistema tubero-infundibular dopaminérgico las cuales resultan en un incremento de la prolactina, con una disminución de las otras hormonas tróficas hipofisarias. No se conoce exactamente la naturaleza química del PIH pero existen varias investigaciones que señalan que la principal PIH es dopamina (DA). Así se ha encontrado que la DA libera PIH del hipotálamo⁴, y que a su vez puede actuar directamente sobre la hipófisis en concentraciones muy bajas inhibiendo la secreción de PRL⁵, lo cual es posible por la demostración de receptores de dopamina en las células hipofisarias secretantes de prolactina⁶. Schally y sus colaboradores⁷, tratando de aislar PIH, hallaron que la fracción con mayor actividad inhibitoria contenía DA y Nor-Adrenalina. Se sabe de numerosas drogas psicoactivas que bloquean los receptores dopaminérgicos y elevan los niveles de PRL.

La hormona liberadora de tirotrópina (TSH) es un potente liberador de PRL en las mismas dosis que estimula TSH, pero no parece que ejerciera ningún papel sobre la regulación fisiológica de la misma. Dular et al⁸ describieron en extractos del tallo hipofisario y de la eminencia media en bovinos hormonas liberadoras de PRL y una de las fracciones liberaba PRL sin ningún efecto sobre la tirotrópina. Cualquiera que sea el papel de las hormonas liberadoras, definitivamente su acción es de menor importancia en relación con PIH.

(*) Profesor Asociado, Sección de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

La Serotonina es un modulador de la secreción de PRL. La administración de sus precursores^{9,10} en el hombre estimula la secreción de PRL. Se ha podido tener bloqueo de la hiperprolactinemia normal inducida por la succión y el sueño con sustancias que depleten o bloquean serotonina en el sistema nervioso¹¹ tipo metisérgide¹².

Otro neurotransmisor, el ácido α aminobutírico, se cree interviene en la secreción de PRL, ya que infusiones de esta sustancia en ratas liberan PRL¹³.

Existen evidencias de un mecanismo inhibitorio de retroalimentación de PRL, es decir, que aumento de la hormona inhibe su propia secreción^{14, 15, 16}. La acción bloqueadora la ejerce la misma hormona directamente sobre los lactótrofos¹⁷.

Control Normal de la Secreción de PRL

En los recién nacidos se tiene hiperprolactinemia hasta más o menos la sexta semana cuando disminuye, apareciendo en la pubertad una pequeña elevación de PRL en las niñas, pero se desconoce su significado; probablemente es el reflejo del aumento de estrógenos los cuales se sabe elevan los niveles de PRL^{18, 19}. Este parece ser también el mecanismo responsable de los niveles altos de prolactina que se encuentran en el embarazo. Los niveles de PRL se incrementan concomitantemente con los de estrógenos desde la tercera semana de la gestación hasta el tercer trimestre, cuando alcanzan sus valores más altos los cuales varían entre 180–200 ng/ml^{20,21}. En las ratas se ha demostrado que los estrógenos ejercen una estimulación directa sobre los lactótrofos hipofisarios²² y la inyección de estos esteroides estimula las mitosis de estas células²³ exclusivamente, lo mismo que la transformación de las células somatotrópicas en mamotrópicas, aumentando la concentración de PRL de los extractos hipofisarios correspondientes²⁴.

Además de este efecto directo se ha demostrado que los estrógenos promueven el recambio tubero–infundibular de dopamina, favoreciendo la secreción de PRL²⁵.

Existe una estimulación refleja para la secreción de PRL, secundaria a la succión, la estimulación del pezón y de la pared del tórax. Este reflejo puede ser abolido por denervación de los pezones, lesiones de la médula espinal y del tallo cerebral. A los tres meses post-parto los

niveles basales de PRL son normales y no hay elevación post succión.

Existe una relación directa entre la PRL y el sueño. Sesenta a noventa minutos después de iniciar el sueño ocurre un aumento de la PRL en forma pulsátil, produciéndose un pico entre las 4 y las 6 de la mañana para caer al despertar. La hiperprolactinemia del sueño no está relacionada con ninguna fase de éste y el retardo en su iniciación o reversión trae la respuesta concomitante de prolactina.

La prolactina, como las otras hormonas hipofisarias, es secretada en una forma pulsátil durante el día y la noche con pulsos anárquicos. No está definido qué desencadena este patrón de respuesta y qué significado puede tener. Por el contrario, LH tiene un ritmo pulsátil con elevaciones rítmicas cada 3 a 4 horas. En los hiperprolactinomas hay desaparición de pulsos de LH.

Agentes Farmacológicos y PRL

Existen numerosos agentes farmacológicos que producen hipersecreción de PRL²⁶ y, o no, galactorrea secundaria. Algunos de ellos actúan bloqueando los receptores dopaminérgicos o produciendo depleción de dopamina.

La clorpromazina, sulpiride²⁷ y metoclorpramida²⁸ se han aceptado como agentes para evaluar la reserva de secreción de PRL. La morfina eleva significativamente la PRL y su efecto es bloqueado por la apomorfina, que es un agonista receptores dopaminérgico sugiriendo que actúe a través del bloqueo PIH. La B-endorfina (B-LPH) también estimula liberación de PRL.

En el cuadro No. 1 se pueden apreciar los diversos factores que afectan la secreción de PRL.

Cuadro No. 1

HIPERPROLACTINEMIAS

1. FISIOLÓGICAS

- Embarazo
- Estimulación mamas — Lactancia
- Recién nacido (2 meses)
- Stress emocional y físico
- Relaciones sexuales (en la mujer)
- Hipoglucemia
- Sueño

2. FARMACOLOGICAS

- A. Bloqueo Receptores Dopaminérgicos:
 - Fenotiazinas, Clorpromazina
 - Butirofenonas: haloperidol
 - Pimozida
 - Benzamidas, metoclorpramida, sulpiride
- Bloqueadores histamínicos:
 - Cimetidina (controversia)
 - Morfina
- B. Depresión de Dopamina:
 - Reserpina.
 - Metildopa
- Otros:
 - Estrógenos, Contraceptivos
 - TRH.

Se conocen varias sustancias que inhiben la secreción de prolactina algunas de las cuales han alcanzado gran importancia clínica en el tratamiento de los estados de hiperprolactinemia.

Cuadro No. 2

INHIBIDORES DE LA PROLACTINA

Agonistas DA

- 1. Derivados Ergotamínicos
 - Bromocriptina
 - Lergotrán
 - Lisuride
 - Metergotina
- 2. Derivados no Ergotamínicos
 - Apomorfina
 - Peribedil

Acciones Periféricas de la PRL

En las adrenales la prolactina ejerce algún control sobre la secreción del sulfato de dehidroepiandrosterona (DEAS). Vermeulen y Ando estudiaron esta relación en varios estados fisiológicos y patológicos y pudieron concluir que sólo la elevación prolongada de PRL facilita la síntesis de DEAS por la corteza suprarrenal, destacando que la secreción normal de ACTH es un prerequisite para este efecto²⁹. No existe una clara relación entre los glucocorticosteroides y la secreción de prolactina. Sólo se sabe que la administración previa de dexametasona inhibe la elevación de ACTH y prolactina producida por la hipoglicemia. Las experiencias acumuladas revelan una pobre participación de la prolactina en el control de la secreción de aldosterona.

La acción de la prolactina sobre el tejido mamario representa uno de los papeles más importantes de esta hormona en el ser humano induciendo la secreción de leche, sin que se conozca la mínima concentración plasmática requerida para la secreción de leche. Esta acción es bloqueada por los estrógenos. Después del parto la prolactina regresa a los niveles previos al embarazo alrededor de la tercera semana, y a pesar de estos niveles normales la lactancia continúa, probablemente debido al efecto estimulador de la succión, aunque se requiere cierta concentración basal de PRL para que la secreción de leche continúe³⁰. Se sabe que una vez los receptores periféricos de PRL han sido inducidos se requieren concentraciones muy bajas de ésta para mantenerlos.

La PRL tiene una acción muy definida sobre los ovarios, identificándose receptores específicos en diferentes especies, localizándose a nivel del receptor de LH³¹. Los hallazgos de McNatty y colaboradores³² sugieren una acción permisiva en el sostenimiento de la función de las células de la granulosa, en tanto que concentraciones excesivas de PRL bloquean la síntesis de progesterona³³. En el hombre no existe una clara relación entre PRL y el testículo. La hiperprolactinemia produce hipogonadismo e infertilidad secundarias, impotencia, pérdida de la libido y de las erecciones.

La prolactina ejerce cierto control sobre la secreción de gonadotropinas a nivel hipotalámico ya que se encuentra una respuesta exagerada a la administración de LHRH. En estados de hiperprolactinemia no hay elevación de la LH necesaria para que ocurra la ciclicidad y también hay ausencia de la pulsatilidad de las gonadotropinas³⁴. No se sabe el mecanismo por el cual PRL ejerce un efecto antiovulatorio.

Existen varios estados patológicos que producen hiperprolactinemia, ya sea por la presencia de lesiones tumorales o no tumorales, como se describen en el Cuadro No. 3.

Cuadro No. 3

HIPERPROLACTINEMIAS

3. PATOLOGICAS

- A. No tumorales:
 - Lesiones inflamatorias SNC.
 - Hipotiroidismo Primario.
 - Silla Turca vacía ± Tumor
 - Ovario Poliquistico

Insuficiencia Renal
Cirrosis Hepática

- B. Tumorales:
Tumores de Hipófisis
Tumores ectópicos:
Ca. Broncogénico
Hipernefroma

La hiperprolactinemia en hipotiroidismo primario puede ser muy marcada y la simple terapia de reemplazo con hormonas tiroideas normalizan los niveles de prolactina y restauran la función gonadal, pero toma más tiempo la normalización de la prolactina que del TSH. Merece especial mención la hiperprolactinemia que puede acompañar al ovario poliquístico (PCO). El 7% de las pacientes con PCO presenta hiperprolactinemia^{36,37} y muchas de ellas también presentan galactorrea³⁸. Esto se explica por el aumento del depósito de estrógenos existente en el PCO a partir de la conversión periférica de andrógenos, cuya síntesis está aumentada en éstos. La aumentada producción de estrógenos sensibiliza los galactóforos hipofisarios para hipersecretar prolactina. Del Pozo ha demostrado³⁹ una respuesta exagerada en estas pacientes a la estimulación con TRH y haloperidol. Cuando se tratan estas pacientes con bromocriptina los signos de androgenismo tales como el acné, la seborrea y el hirsutismo moderado mejoran notablemente.

Tumores Hipofisarios

Un alto porcentaje de tumores hipofisarios se asocia a hiperprolactinemia. De Bernal, M.⁴⁰ señaló que el 63.2% de todos los tumores referidos eran secretantes de prolactina. Cuadro No. 4.

Cuadro No. 4

Distribución según clase de Tumores
de hipófisis

HUV 1976-1978

Tumores Secretantes	49
Prolactina	36
Hormona Crecimiento	2
Prolactina y Hormona Crecimiento	11
Tumores no Secretantes	8
TOTAL	57

Otros como Frantz, G.A. refieren el 70% o más. La distribución según edades, sin distinción de sexos, los asocia a la época reproductiva, aunque otros autores informan una aparición más tardía para el hombre. (Cuadro No 5).

Kleinberg et al.⁴¹ encontraron en 235 pacientes con galactorrea que sólo el 20% tenía evidencia radiológica de tumor. Probablemente la incidencia es más alta considerando que muchos microadenomas no son radiológicamente evidentes.

Es importante recordar que puede haber galactorrea sin hiperprolactinemia e hiperprolactinemia sin galactorrea. El 90% de los hombres con hiperprolactinemia tumoral no tiene galactorrea.

La autora encontró que el 64.8% de las pacientes con prolactina alta presentaban amenorrea y otros autores han encontrado cifras hasta del 88%⁴². Si los niveles de prolactina se normalizan por la acción de la cirugía o de la bromocriptina la amenorrea desaparece. La mejor forma de diagnosticar un tumor hipofisario es obtener una radiografía AP y lateral de silla turca. Pequeñas asimetrías de la silla sin franco agrandamiento sugieren fuertemente un tumor hipofisario. Si las placas simples son normales se deben ordenar tomogramas de la silla turca y si éstos también son normales pero la prolactina es alta el paciente se debe considerar como sospechoso de tener un tumor hipofisario y debe ser seguido con determinaciones frecuentes de PRL y tomogramas. Rutinariamente debe medirse prolactina en todas las pacientes con amenorrea o galactorrea o la combinación de estos dos síntomas. Aunque niveles altos de prolactina están en directa relación con la presencia de tumores hipofisarios, hemos podido demostrar⁴⁰ que no existe ninguna relación entre el nivel de prolactina y el grado de deformidad de la silla turca. Si uno no puede decidir en base a la prolactinemia y a los hallazgos de los rayos X si el paciente tiene un tumor hipofisario, la respuesta a la estimulación con TSH debe suministrar una evidencia adicional en favor de tumor si esta respuesta está disminuida. Está perfectamente demostrado que la bromocriptina es una droga eficaz en corregir las anomalías relacionadas con la hiperprolactinemia, incluyendo la infertilidad en pacientes con o sin tumores hipofisarios. Existen algunas evidencias por estudios in vitro y en humanos de que la bromocriptina podría inhibir el creci-

Cuadro No. 5
Distribución según edades y clases de tumores de hipófisis
HUV — 1976 — 1978

	No. casos	Edad promedio	Mediana	D. Estándar
Secretantes				
Prolactina	36	34	28	16.1
Mixtos	11	41	38	18.4
H. Crecimiento	2	21.5	21.5	
No Secretantes	8	35	34	10.1

miento del tumor. La cirugía transesfenoidal es otro método de tratamiento para muchos de estos tumores hipofisarios, especialmente cuando son pequeños. Con tumores grandes los resultados de la cirugía no son tan buenos y la normalización de la prolactina, la cesación de la galactorrea y el retorno de las menstruaciones ocurre en menos del 50% de estos pacientes.

En el cuadro No. 6 se resumen todas las manifestaciones clínicas que aparecen en los estados de hiperprolactinemia.

Cuadro No. 6

EFFECTOS DE LA HIPERPROLACTINEMIA⁴³

Mujeres

Clinicos

- Ausencia de la menarca
- Galactorrea con ciclos ovulatorios
- Edema Premenstrual?
- Menometrorragias
- Fase lútea corta
- Ciclos anovulatorios
- Amenorreas

Bioquímicos

- Aumento de la PRL plasmática
- Ausencia de la elevación nocturna de PRL
- Ausencia de la pulsatilidad de LH
- Disminución de estrógenos basales
- Aumento de andrógenos
- Respuesta a la estimulación ovárica e hipofisaria
- Resistencia al Clomifeno

Hombres

Clinicos

- Ausencia de la pubertad
- Galactorrea
- Ausencia de la elevación nocturna de PRL
- Oligoespermia
- Signos de hipoandrogenismo
- Aumento de la PRL plasmática

Bioquímicos

- Disminución en la producción de andrógenos
- Respuesta a la estimulación ovárica e hipofisaria

REFERENCIAS

1. Friesen, H. y Hwang, P.: Human prolactin. *Annu. Rev. Med.* 24:251, 1973.
2. Turkington, R.W., Underwood, L.F. y Van Wyk, J.J.: Elevated serum prolactin levels after pituitary-stalk section in man. *N. Engl. J. Med.* 285:707, 1971.
3. Meites, J. et al.: Recent studies on functions and control of prolactin secretion in rats. *Recent Progr. Hormon. Res.* 28:471, 1972.
4. Kamberi, I.A., Mical, R.S. y Porter, J.C.: Effects of anterior pituitary perfusion and intraventricular injection of catecholamines on prolactin release. *Endocrinology*, 88:1012, 1971.
5. MacLeod, R.M. y Lehmeyer, J.E.: Studies on the mechanism of the dopamine-mediated inhibition of prolactin secretion. *Endocrinology* 94:1077, 1974.
6. Kimura, H. y MacLeod, R.M.: Dopamine receptors and the regulation of prolactin secretion. Program of 57th Annual Meeting of the Endocrine Society. New York (Abstract 87), 1975.
7. Schally, A.V., Dupont, A., Arimura, A., Takahara, J., Redding, T.W., Clemens, J. y Sharr, C.: Purification of a catecholamine-rich fraction with prolactin release inhibiting factor (PIF) activity from porcine hypothalamus. *Acta Endocrinológica* 82:1, 1976.
8. Dular, R., LaBella, R., Vivian, S. y Eddie, L.: Purification of prolactin-releasing and inhibiting factors from beef. *Endocrinology*, 94:563, 1974.
9. MacIndoe, J.H. y Turkington, R.S.: Stimulation of human prolactin secretion by intravenous infusion of L-tryptophan. *J. Clin. Invest.* 52:1972, 1973.
10. Kato, Y., Nakai, Y., Imura, H., Chihara, K. y Ohgo, S.: Effect of 5-hydroxytryptophan (5-HTP) on plasma prolactin levels in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38:695, 1974.
11. Kordon, C., Blake, C.A., Terkel, J. y Sawyer, C.H.: Participation of serotonin containing neurons in the suckling-induced rise in plasma prolactin levels in lactating rats. *Neuroendocrinology* 13:213, 1973-4.
12. Mendelson, W.B., Jacobs, L.S., Reichman, J.D., Othmer, E., Cryer, P.E., Trivedi, B. y Daughaday, W.H.: Methysergide. Suppression of sleep-related prolactin secretion and enhancement of sleep-related growth hormone secretion. *J. Clin. Invest.* 56:690, 1975.
13. Mioduszewski, R., Grandison, L. y Meties, J.: Stimulation of prolactin release in rats by GABA. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 151:44, 1976.
14. Sinha, Y. y Tucker, H.: Pituitary prolactin content and mammary development after chronic administration of prolactin (32948). Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 128:84, 1968.
15. Mena, F., Maiweg, H. y Grosvenor, G.: Effect of ectopic pituitary upon prolactin concentration by the in situ pituitary of the lactating rat. *Endocrinology*, 83:1359, 1968.
16. Chen, C.L., Minaguchi, H. y Meites, J.: Effects of transplanted pituitary tumors on host pituitary prolactin secretion (32435). Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 126:317, 1967.
17. Frantz, A.G., Leinberg, D.L. y Noel, G.L.: Studies on prolactin in man. *Recent Progress in Hormone Research*, 28:527, 1972.
18. Yen, S.S.C., Ehara, Y. y Siler, T.M.: Augmentation of prolactin secretion by estrogen in hypogonadal women. *J. Clin. Invest.* 53:652, 1974.
19. Aubert, M.L., Grumbach, S.L. y Kaplan, S.L.: The ontogenesis of human fetal hormones. *J. Clin. Invest.* 56:155, 1975.
20. Biswas, S. y Rodeck, C.H.: Plasma Prolactin Levels during Pregnancy. *Brit. J. Obs. Gynec.* 83:683, 1976.
21. Rigg, L.A., Lein, A. y Yen, S.S.C.: Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. *Am. J. Obstet. Gynec.* 129:454, 1977.

22. Nicoll, C.S. y Meites, J.: PRL secretion in vitro: Effects of gonadal and adrenal corticosteroids. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 117:579, 1964.
23. Lloyd, H.M., Meares, J.D. y Jacobi, J.: Effects of estrogen and bromocriptine on in vivo secretion and mitosis in prolactin cells. *Nature, Lond.* 255: 497, 1975.
24. Stratmann, I.E., Ezrin, C. y Sellers, E.A.: Estrogen-induced transformation of somatotrophs into mammatrophs in the rat. *Cell Tiss. Res.* 152:229, 1974.
25. Eikenberg, D.C., Ravitz, A.J., Gudelsky, G.A. y Moore, K.E.: Effects of estrogens on prolactin and tubero-infundibular dopaminergic neurons. *J. Neurol. Trans.* 40:235, 1977.
26. Del Pozo, E., Fluckiger, E. y Lancranjan, I.: Endogenous control of prolactin release and its modification by drugs. In: *Basic Applications and Clinical Uses of Hypothalamic Hormones*. A. Salgado, R. Fernández Durango y J.G. López del Campo (eds.). Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 137, 1976.
27. L'Hermite, M., Delvoeye, P., Nokin, J., Vekemans, M. y Robyn, C.: Human prolactin secretion, as studied by radioimmunoassay: Some aspects of its regulation. In: *Prolactin and Carcinogenesis*. A.R. Boyns and K. Griffiths (eds.). Alpha Omega Alpha Publishing, Cardiff, Wales, pp. 81-97, 1972.
28. Judd, S.J., Lazarus, L. y Smythe, G.: Prolactin secretion by metoclopramide in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 43: 313, 1976.
29. Vermeulen, A. y Ando, S.: Prolactin and adrenal androgen secretion. *Clin. Endocr.* 8:295, 1978.
30. Bohnet, H.G. y Friesen, H.G.: Effect of prolactin and growth hormone on prolactin and LH receptors in the dwarf mouse. *J. Reprod. Fert.* 48: 307, 1976.
31. Holt, J.A., Richards, J.S., Medgley, A.R., y Reichert, L.E.: Effect of Prolactin on LH receptor in rat luteal cells. *Endocrinology* 98:1005, 1976.
32. McNatty, K.P., Sawers, R.S. y McNeilly, A.S.: A possible role for prolactin in control of steroid secretion by the human graafian follicle. *Nature*, 250: 653, 1974.
33. Delvoeye, P., Taubert, H.D., Jurgensen, O., L'Hermite, M., Delogne, J. y Robyn, C.: Influence of circulating prolactin increased by a psychotropic drug on gonadotrophin and progesterone secretion. *Acta Endocr. Copenh.* 184: suppl. p. 110, 1974.
34. Boyar, R.M., Kapen, S., Finkelstein, J. W., Perlow, M., Sassin, J.F., Fukushima, D.K., Witzman, E.D. y Hellman, L.: Hypothalamic-pituitary function in diverse hyperprolactinemic states. *J. Clin. Invest.* 53:1588, 1974.
35. Bohnet, H.G., Dahlen, H.G., Wuttke, W. y Schneider, H.P.G.: Hyperprolactinemic anovulatory syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 42:132, 1976.
36. Duignan, N.M.: Polycystic Ovarian Disease. *Brit. J. Obstet. Gynec.* 83:593, 1976.
37. Falaschi, P., Frajese, G., Rocco, A., Toscano, V. y Sciarra, F.: Polycystic ovary syndrome and hiperprolactinemia. *J. Steroid Biochem.* 8: xiii, 1977.
38. Lavric, M.C.: Galactorrhea and amenorrhea with polycystic ovaries. *Am. J. Obstet. Gynec.* 104:814, 1967.
39. Del Pozo, E., Falaschi, P., Rocco, A., Toscano, V., Petrangeli, E., Pompei, P., Franjese, G. y Wyss, H.: Estrogen dependence of prolactin secretion in the polycystic ovary syndrome: Results of bromocriptine treatment. *Proc. IXth World Congress of Gynecology and Obstetrics*. Tokyo, Japan, October 25, 1979.
40. De Bernal, M., De Villamizar, M., Quiroga, W.: Tumors Hipofisarios: Estudios Endocrinológicos y Radiológicos. Resúmenes V Congreso Colombiano de Medicina Interna, Cali, Noviembre 1, 1978. pág. 26.
41. Kleinberg, D.L., Noel, G.L. y Frantz, A.G.: Galactorrhea: A study of 235 cases, including 48 with pituitary tumor. *N. Eng. J. Med.* 296:589, 1977.

42. Nader, S., Mashiter, K., Koyle, F.H. y Joplin, G.F.: Galactorrhea, Hyperprolactinemia and Pituitary Tumors in the Female. Clin. Endocrinol. 5:245, 1976.
43. Del Pozo, E., Lancrajan, I.: Clinical Use of Drugs Modifying the Release of an-

terior Pituitary Hormones in *Frontiers in Neuroendocrinology*. W.F. Ganong and L. Martini (eds.). Raven Press, New York, pp. 207, 1978.