

Efectos de la anfetamina y anfetamina después de reserpina sobre la función ovárica

M.^a A. Carrascosa, J. Crofton y V. Tejera

RESUMEN

En un estudio experimental en ratas se demuestra que la anfetamina (1 mg/Kg) a dosis repetidas, que no producen trastornos de conducta del animal, produce un cambio característico en el ciclo ovárico de la rata: acortamiento de la primera fase con aumento significativo de la duración del estro, sin cambio en la duración total. Este efecto persiste varios días después de la interrupción del tratamiento, lo que parece indicar la producción de un cambio funcional en el hipotálamo, de más duración que la acción farmacológica.

El tratamiento con anfetamina, en las mismas condiciones, activa la maduración folicular, como se aprecia por el aumento del número de folículos de grandes dimensiones en fase de inmediata ovulación.

Estos datos sugieren que la anfetamina aumenta el número de óvulos en cada ovulación.

La reserpina (1,5 mg/Kg) administrada 24 horas antes de anfetamina (1 mg/Kg), produce disminución significativa del número de folículos en relación con el grupo de animales a los que se inyectó sólo anfetamina, en las mismas condiciones. Esto confirma que la reserpina inhibe la ovulación.

En investigaciones que se vienen realizando en este Laboratorio se han estudiado diversos aspectos de la anfetamina. El trabajo que presentamos está en la misma línea de investigación.

En trabajos de diversos autores se ha investigado la influencia de la anfetami-

na sobre las funciones de reproducción en la rata. Las experiencias que nosotros hemos realizado tienen por objeto la obtención de datos más concretos acerca de los cambios cíclicos de la actividad ovárica en esta especie, como fundamento de estudios más completos que tenemos en vías de realización.

En la revisión bibliográfica que resumimos a continuación, nos ocupamos especialmente de los trabajos experimentales en la rata, por ser los más interesantes con relación a nuestras investigaciones experimentales. Citamos los más recientes, prescindiendo de los anteriores que ya aparecen incluidos en amplias revisiones publicadas estos últimos años ^{31, 34, 46, 47, 50, 74}.

Las investigaciones recientes sobre control nervioso de las funciones sexuales revelan la importancia de estos factores en la experimentación ^{1, 15, 31, 34, 60, 61, 62, 107}, y sugieren nuevas aplicaciones a su influencia en el organismo humano ^{7, 29, 70}. A efectos de interpretar los resultados de la investigación experimental, uno de los aspectos que más interesan es la influencia de la conducta sexual del animal en el proceso de la ovulación, que no solamente es decisiva en especies caracterizadas por la ovulación refleja, sino que influye de una manera importante en las especies que más se utilizan, precisamente por la facilidad de obtener ciclos de notable regularidad, como la rata ^{4, 16, 35, 48, 92, 108, 112, 113}.

Para el estudio del control neuroendocrino son interesantes las nuevas observaciones sobre la estructura de localizaciones diencefálicas ^{110, 111}, las determinaciones químicas de factores hipotalámicos ⁹¹ y el análisis de mecanismos locales de correlaciones de la función del hipotálamo con la respuesta ovárica ^{2, 21, 46, 47}.

Se han publicado nuevos trabajos sobre factores hormonales en relación con las diferentes fases del ciclo en la rata ^{28, 38, 75, 78, 98, 100, 109}. Y se han estudiado cambios de carácter anormal de interés para la interpretación de datos experimentales ^{13, 19, 20, 26, 37, 96, 101, 102, 103}.

El estudio de la secreción de LH, en medio de las numerosas investigaciones que se continúan realizando, todavía presenta dificultades, principalmente por la impre-

ción de los métodos ^{22, 43}. En nuevos trabajos se ha tratado de precisar el momento de la descarga ovulatoria de LH ^{33, 56, 74, 75}, su dependencia del control neurohormonal del hipotálamo ^{39, 88, 94, 105}, y la influencia de muy diversos factores ^{41, 45, 59, 65, 72}. Se siguen investigando métodos de determinación experimental de la ovulación ¹⁰.

En la rata inmadura se activa el proceso de maduración y se llega a desencadenar la ovulación por CGH y FSH ^{9, 12, 79, 83}. El descenso brusco de FSH hipofisario sugiere que la liberación aguda de esta hormona influye significativamente en el proceso de la ovulación ⁴². Se ha estudiado la influencia de estrógenos y progesterona en la inducción de la ovulación ^{14, 23, 25, 93}.

La inhibición de la ovulación en la rata por barbitúricos ³², clorpromazina ⁴⁹, meprobamato ⁶, o anticonceptivos ^{11, 24}, se ejerce por bloqueo hipotalámico hipofisario.

Diferentes resultados sugieren que el contenido de catecolaminas de hipófisis e hipotálamo guarda relación con el control hormonal del ciclo de la rata ^{27, 40, 62, 68, 69, 71, 73}, principalmente en el sentido de que la disminución por debajo de un cierto nivel dificulta las ovulaciones, confirmando resultados y sugerencias de anteriores trabajos ⁸⁵.

La bibliografía fundamental sobre efectos centrales de la anfetamina se recoge en algunos trabajos recientes ^{3, 57}. Han aparecido nuevos trabajos sobre la relación de anfetamina con catecolaminas ^{12, 67, 90, 104}. Y es de interés su influencia sobre la conducta sexual de la rata ⁸¹.

Se ha estudiado ampliamente la acción de la reserpina en la rata ^{17, 36, 52, 56, 87, 95, 97, 106}, y especialmente su influencia sobre el ciclo y el proceso de la ovulación ^{18, 80, 82, 86}. En otras especies también se han obtenido datos sobre estos efectos, que son más aplicables a la especie humana ³⁰.

El estudio de los contraceptivos orales continúa de actualidad, como se ve en las numerosas publicaciones que pueden consultarse en una revisión⁵⁸. Desde nuestro punto de vista nos importan más sus efectos experimentales en la rata^{8, 51, 53, 54, 61, 76, 77, 99}.

Para explicar la acción central de la anfetamina es necesario comenzar con un breve resumen de lo que actualmente se sabe de la transmisión en las sinapsis adrenérgicas.

La noradrenalina —el factor químico fundamental de la transmisión sináptica adrenérgica— resulta de una serie de reacciones de síntesis, que comienza a partir de la l-fenilalanina. Por hidroxilación inespecífica se transforma en l-tirosina, que a su vez se transforma en dihidroxifenilalanina —dopa— con hidroxilación del carbono 3 por la tirosina hidroxilasa. La dopa pasa a dopamina por la dopadecarboxilasa. Y la dopamina a noradrenalina por β -oxidación, mediante la dopamina- β -oxidasa. La transformación más importante es el paso de l-tirosina a l-dopa, porque cuando la noradrenalina está aumentada en cantidades que superan cierto nivel, influye por un mecanismo de regulación. —“feed back”— inhibiendo el paso de tirosina a a dopa.

La destrucción de la noradrenalina por el enzima catecol-orto-metil-transferasa del espacio extracelular, no es el mecanismo de inactivación más importante. Lo fundamental es lo que se llama recaptación de noradrenalina. A la vez que la noradrenalina pasa de la vesícula de las terminaciones adrenérgicas presinápticas al interior del citoplasma, y del citoplasma al espacio sináptico, hay un paso en sentido inverso hacia el interior de la célula otra vez y a la vesícula, lo cual se realiza por un mecanismo de transporte activo.

Hay una estrecha relación entre noradrenalina y serotonina, que depende principalmente del mecanismo de inactivación.

La síntesis de 5-hidroxitriptamina se realiza a partir del triptófano, que por hidroxilación se transforma en 5-hidroxitriptófano. Y, por pérdida del grupo carboxílico, pasa a 5-hidroxitriptamina.

Hay fármacos que disminuyen el nivel de noradrenalina por bloquear la fase de recaptación, por ejemplo la reserpina. Pero es más completo el efecto de la metiltirosina, que inhibe la tirosina hidroxilasa. El enzima monoaminooxidasa intracelular —MAO— inactiva la noradrenalina del citoplasma, por transformación en ácido 3,4-dihidroximandélico. Este enzima inactiva también la 5-hidroxitriptamina o serotonina. Por eso, los fármacos que son inhibidores de la MAO actúan aumentando el nivel de serotonina, catecolamina y noradrenalina en las terminaciones nerviosas centrales. Las acciones farmacológicas sobre los mecanismos de la transmisión adrenérgica se estudian ampliamente en una revisión reciente¹.

La acción central de la anfetamina depende de las catecolaminas. Probablemente aumenta la excitabilidad central por facilitar la liberación de noradrenalina en las sinapsis adrenérgicas, lo cual depende del depósito intracelular. Según esto, todo lo que disminuya la formación de noradrenalina, disminuirá la actividad de la anfetamina. Los efectos estimulantes de la anfetamina se logran antagonizar, en gran medida, por bloqueantes de la biosíntesis de catecolamina, como α -metil-paratirosina. Pero no siempre ocurre así, y por eso todavía es tan discutible el mecanismo de la acción central de la anfetamina^{44, 57}.

En el estudio bibliográfico encontramos, en resumen, diversos tipos de datos que indican una influencia de mecanismos adrenérgicos centrales en el control de la ovulación, lo cual ya hace pensar en los efectos de fármacos que, como la anfetamina, actúan por lo menos en parte por intermedio de cambios en la descarga de transmisor adrenérgico central. Y algunos

trabajos, como hemos visto, sugieren que la anfetamina efectivamente produce algún efecto en la ovulación. Sin embargo, en nuestro estudio bibliográfico llegamos a la conclusión de que estos datos son todavía insuficientes, por lo que nos pareció de interés la realización de nuevas investigaciones. Empezamos nuestro trabajo por el estudio del efecto de la anfetamina sobre el ciclo ovárico de la rata, valorando el resultado por el estudio de los frotis vaginales, como punto de partida de una serie de experiencias que nos proponemos realizar. En esta comunicación exponemos sólo la primera parte de nuestros resultados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Todas las experiencias en rata Wistar en grupos homogéneos. Realizamos sistemáticamente el control del ciclo mediante frotis vaginal diario. Una parte de las experiencias se ha realizado en condiciones de iluminación natural, atendiendo a que la época permitía unas condiciones muy parecidas a las que se pueden considerar como más adecuadas para estos estudios. Pero en la última parte del trabajo manteníamos los animales en condiciones de iluminación controlada, con luz artificial, siempre con el mismo horario de luz desde las 6 de la mañana a las 8 de la tarde. Las horas en cada día artificial se cuentan a partir de la hora 0, que es el punto medio del período de oscuridad, y corresponde a la una de la madrugada.

EXPERIENCIAS Y RESULTADOS

Efecto de la anfetamina sobre el ciclo espontáneo de la rata.

Ensayos de control.—Empezamos con un estudio previo de los ciclos en 12 ratas, con frotis diario, a la misma hora. Los

animales de este primer lote presentan con regularidad fase de estro cada cuatro días.

Efecto de la anfetamina sobre las características del ciclo.—Una vez comprobada la regularidad de los ciclos, se comenzó la experiencia con anfetamina en estos mismos animales, inyectando diariamente, por vía subcutánea, 1 mg/Kg de peso. Previamente, hicimos la prueba durante dos ciclos, inyectando suero fisiológico.

Se aprecia una tendencia general a la prolongación de la fase de estro, desde el primero o segundo ciclo tratado con anfetamina, efecto que se acentúa a medida que se mantiene el tratamiento que dura cuatro semanas, lo cual equivale a 7 ciclos. Tiende a desaparecer el aspecto cíclico de las fases, conservándose más o menos el carácter estrogénico de frotis de días sucesivos, sin interrupción. Después de suprimir la administración diaria de anfetamina, no parece haber una recuperación inmediata a la normalidad. Continúa la prolongación del estro, incluso después de unos 24 días de la supresión del fármaco.

Durante todo el tiempo de la administración del fármaco, no observamos manifestaciones importantes de trastorno de conducta.

Para el estudio estadístico hemos tomado los siguientes datos: duración de la primera parte del ciclo, en días, hasta el comienzo del estro; duración del estro; duración total del ciclo. Estudiamos estos parámetros en las diferentes condiciones experimentales anteriormente indicadas: durante los días de control; durante la administración de suero fisiológico; durante el tiempo de administración de anfetamina; y, una vez interrumpida la administración de anfetamina, hasta 25 días después de la última inyección (tabla I).

En el estudio estadístico comparativo de las distintas fases entre sí, mediante la

TABLA I
DURACION EN DIAS. — VALORES MEDIOS

	Control	Suero fisiológico	Anfetamina	Después de anfetamina
Primera parte del ciclo	2,59 ± 0,85	2,47 ± 1,07	1,95 ± 0,56	1,98 ± 0,52
Estro	1,20 ± 0,32	1,32 ± 0,46	1,68 ± 0,46	1,65 ± 0,57
Ciclo completo	3,87 ± 0,87	3,85 ± 1,22	3,68 ± 0,75	

prueba (t), obtenemos los siguientes resultados:

Durante la administración de anfetamina hay una disminución en la duración, en días, de la primera parte del ciclo ovárico, respecto a los ensayos de control, con resultado significativo: $0,01 > P > 0,001$.

Después de administrar anfetamina da igualmente una disminución en la duración, en días, respecto al control, con una cifra significativa, aunque menos expresiva que la anterior: $0,02 > P > 0,01$.

La duración en el control no ofrece diferencia significativa respecto al ensayo administrando suero fisiológico, y tampoco hay diferencia significativa entre la duración bajo administración de anfetamina, y la duración después de administrar anfetamina.

Estudiamos, comparativamente entre sí, las distintas fracciones de tiempo para ver si existen diferencias significativas. Utilizamos la prueba de t. Obtenemos los siguientes resultados:

La administración de anfetamina produce un aumento significativo en la duración del estro respecto al control: $0,01 > P > 0,001$.

La administración de suero fisiológico no hace cambiar de forma significativa la duración del estro respecto al control: $0,2 > P > 0,1$.

Bajo administración de anfetamina no hay diferencias de duración del estro respec-

to a lo observado *después* de anfetamina: $0,7 > P > 0,6$.

Después de administración de anfetamina se produce un aumento significativo en la duración del estro respecto al control: $0,05 > P > 0,02$.

Esta diferencia queda anulada cuando como comparación se toman los últimos 10 días después de anfetamina, es decir, del 15 al 25 desde la última anfetamina: $0,1 > P > 0,05$.

Las diferencias entre estos grupos de experiencias no son estadísticamente significativas.

Conclusión de este estudio estadístico es que la anfetamina aumenta la duración del estro a expensas de la primera parte del ciclo, sin cambio en la duración total, efecto que persiste después de interrumpir la anfetamina.

Para analizar la posible correlación de la duración del estro, bajo la administración de anfetamina con la persistencia de la acción farmacológica, hicimos un estudio estadístico —prueba de t— comparando los 10 primeros días bajo administración de anfetamina, con los 15 restantes, encontrando entre ambos grupos una diferencia significativa: $0,05 > P > 0,02$. Es decir, a medida que se prolonga la acción de la anfetamina, aumenta la duración del estro.

Relacionando estadísticamente los días de control con los de tratamiento con anfetamina —10 primeros días— en-

contramos una diferencia significativa: $0,02 > P > 0,01$. Es menos manifiesta que en el estudio comparativo del período de control con el total de días de anfetamina: $0,01 > P > 0,001$. Esto indica, igualmente, que en la segunda parte del tratamiento con anfetamina —10^o a 25^o días— es cuando más aumenta el estro.

Efecto de la anfetamina sola sobre la maduración folicular.—La observación de los frotis bajo el efecto de la anfetamina sugiere que en estas condiciones experimentales, en el ovario se han producido cambios fácilmente observables. En un grupo de ratas sacrificadas después de una serie de inyecciones, valoramos los siguientes datos: peso del ovario y pérdida de peso por desecación; dimensiones del ovario; y número de folículos, tomando como índice el total de folículos visibles en toda la superficie. Este estudio morfológico, evidenciaba que la proporción de folículos a punto de ovulación es mayor en las ratas tratadas con anfetamina que en los controles —como puede verse en la figura 1—, sugerencia que consideramos que se confirma con el dato de la pesada que mide el contenido de agua (tabla II).

TABLA II
-NUMERO DE FOLICULOS

	Ovario derecho	Ovario izquierdo	Totales	Maduros
Control	33	37	70	31
	47	45	92	30
	30	31	61	25
	40	42	82	26
			Valor medio	28 ± 2,94
Anfetamina	49	63	112	48
	55	62	117	52
	64	73	137	63
	58	69	127	50
			Valor medio	53,25 ± 11,60

Efectos de diferentes dosis de anfetamina y de anfetamina después de reserpina sobre la maduración folicular.

En las anteriores experiencias hemos observado los efectos de la anfetamina sobre el ciclo ovárico de la rata, en condiciones que nos permiten apreciar el efecto de dosis aisladas, —el efecto en la primera parte del tratamiento con el fármaco equivale al efecto de dosis aisladas—, y también el efecto de dosis repetidas. Hemos visto, además, que el tratamiento prolongado aumenta el número de folículos que por sus dimensiones podemos considerar inmediatos a la ovulación. Para completar estas observaciones, hemos realizado nuevas experiencias con una sola dosis y con dosis repetidas de anfetamina. En estas experiencias, de acuerdo con el plan de trabajo, hemos valorado la influencia de la reserpina sobre el efecto de la anfetamina.

Experiencias con una sola dosis.—Preparamos tres lotes de seis ratas: uno de control, otro con una sola dosis de anfetamina (1 mg/Kg), y otro inyectando previamente reserpina (1,5 mg/Kg). Sacrificamos los animales a los dos días de la inyección de anfetamina, y determinamos el número de folículos maduros por observación directa de los ovarios.

Estudio estadístico.—Mediante análisis de la varianza, obtenemos los siguientes resultados:

Control $16,33 \pm 3,32$. Anfetamina $12,16 \pm 5,38$
Reserpina + Anfetamina $11,5 \pm 2,34$.

En el grupo reserpina más anfetamina hay disminución significativa del número de folículos maduros respecto al control. $F = 8,46$ comprendida entre $F_{0,01}$ y $F_{0,05}$.

Entre el grupo control y anfetamina sola, no hay variación significativa del número de folículos maduros. $F = 2,60$ comprendida entre $F_{0,10}$ y $F_{0,25}$.

Entre el grupo de anfetamina sola y el de reserpina más anfetamina, la variación está lejos de ser significativa.

Experiencias con varias dosis de anfetamina.—En otro grupo de animales efectuamos un ensayo comparativo similar, con cuatro dosis de anfetamina. Preparamos tres lotes de ratas de seis cada uno: uno de control, otro con inyección de anfetamina, cuatro dosis en días alternos, y otro con las mismas dosis de anfetamina, previa inyección de reserpina el día anterior.

Obtenemos los siguientes valores medios del número de folículos maduros:

Control $13,66 \pm 6,24$. Anfetamina $16 \pm 2,91$.

Reserpina + Anfetamina $8,16 \pm 4,26$.

Estudio estadístico.—Mediante análisis de la varianza obtenemos los siguientes resultados:

En el tercer grupo hay disminución claramente significativa respecto al segundo grupo. $F = 12,08$; $F_{0,01} = 10,56$.

Hay diferencia —disminución— en el tercer grupo respecto al primero, pero no llega a ser significativa. $F = 3,18$; $F_{0,05} = 4,96$ (muy próximo a $F_{0,10} = 3,28$). No hay diferencia significativa entre el primero y segundo grupos.

DISCUSIÓN

En todo lo anteriormente expuesto tenemos un conjunto de resultados que se pueden considerar positivos en el mismo sentido. Algunos no llegan a ser significativos, pero lo importante para la validez de los datos es que representan efectos del mismo tipo, por lo cual adquieren un valor de resultado significativo.

La anfetamina, como hemos visto, a dosis repetidas aumenta la duración del estro. Para interpretar este dato convendría concretar la posible correlación entre es-

te aspecto de los frotis y las concentraciones hormonales, o simplemente los cambios en el ciclo hormonal del animal, y su relación con la ovulación. Probablemente la anfetamina produce aumento de factor de liberación de FSH, y también de LH.

En cuanto a precisar en qué momento aparece la ovulación y si la ovulación se produce en mayor número o no, bajo la influencia de la anfetamina, los datos son realmente insuficientes. Sólo podemos comentar alguna sugerencia como hipótesis de trabajo, pero precisamente lo que resulta más difícil de concretar en nuestras experiencias es la posible influencia de la anfetamina en la liberación de LH. El aspecto estrogénico del frotis vaginal tiene relación con la secreción de estrógenos por el folículo, y en este sentido tiene interés otro hecho que tenemos bien comprobado y es el aumento del número de folículos por la anfetamina. Por eso hay que aceptar que la cantidad de estrógeno esté elevada, como consecuencia, precisamente, de este aumento del número de folículos. Como sugerencia podríamos anticipar que la prolongación del estro y el aumento del número de folículos son datos que se corresponden y tienen la misma significación: facilitación de la descarga de FSH por la anfetamina.

El efecto de la anfetamina sobre la duración del estro, persiste después de la interpretación del tratamiento, lo cual indica que su acción sobre el hipotálamo depende de la repetición de la dosis y que se prolonga por la persistencia del efecto producido. Que el efecto de la anfetamina esté en relación con el número de dosis, probablemente no significa necesariamente que sea proporcional a la dosis. Puede ser que dosis bajas no tengan efecto y dosis altas tengan efecto estrogénico, pero nuestros resultados sugieren más bien que dosis relativamente bajas repetidas producen un efecto acumulativo, lo que explicaría que con dosis

más espaciadas de anfetamina, el aumento del número de folículos no es significativo.

El efecto observado empleando reserpina implica disminución del número de ovulaciones, en contraste con el efecto producido por anfetamina sola. Esto sugiere que el efecto de la anfetamina se realiza

por intermedio del mecanismo de las catecolaminas.

En resumen, nuestros resultados sugieren que la anfetamina facilita la ovulación. Pero la comprobación de este efecto, como el estudio de su posible relación con otros aspectos de la reproducción en la rata, son objeto de experiencias en curso.

SUMMARY

Effects of Amphetamine, and of Reserpine followed by Amphetamine on the Ovaric Function

In experimental study amphetamine on repeated doses (1 mg/Kg) is shown to change the typical ovarian cycle of the adults rats. Shortening first phase with significative increase in the time of estrus without change on the complete cycle. This effect lasts during several days after interruption of the treatment; this seems to inducte a functional alteration of hypothalamus longer than the pharmacological action. No detectable change in the animal behaviours is observed.

Treatment with amphetamine under the same conditions activates the follicle maturation as

it can be observed by the increase in the number of large follicle in the phase of the immediate ovulation.

These data suggest that amphetamine increases the number of ova in each ovulation.

Reserpine (1.5 mg/Kg) causes significative decrease the number of follicles on administration 24 hours before amphetamine (1 mg/Kg), as compared with the group of animals had been applied under the same conditions. This investigation confirms that reserpine inhibits ovulation.

BIBLIOGRAFÍA

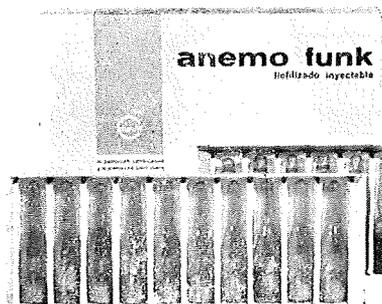
- ANDEN, N., A. CARLSSON y J. HÄGGENDAL. *Ann. Rev. Pharmacol.*, 9: 119, 1969.
- ARAI, Y. y R. A. GORSKI. *Endocrinology*, 82: 871, 1968.
- ARNFRED, T. y A. RANDRUP. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 26: 384, 1968.
- ARON, C., G. ASCH y J. ROOS. *Intern. Rev. Cytol.*, 20: 139, 1966.
- ARON, C., J. ROOS y G. ASCH. *Neuroendocrinology*, 3: 47, 1968.
- ARON, C. y col. *Acta Endocrinol.*, 58: 396, 1968.
- BALIN, H. y L. S. WAN. *Fertility Sterility*, 19: 228, 1968.
- BANIK, U. K., C. REVESZ y F. HERR. *J. Reprod. Fertility*, 18: 509, 1969.
- BELL, E. T. y S. F. LUNN. *J. Endocrinol.*, 41: 171, 1968.
- BENNET, J. P., D. K. VALLANCE y B. H. VICKERY. *J. Reprod. Fertility*, 13: 567, 1967.
- BENNET, J. P., D. K. VALLANCE y B. H. VICKERY. *J. Reprod. Fertility*, 16: 159, 1968.
- BERTLER, A. y E. ROSENGREN. *Acta Physiol. Scand.*, 47: 350, 1959.
- BROWN-GRANT, K. *J. Physiol.*, 190: 101, 1967.
- BROWN-GRANT, K. *J. Endocrinol.*, 43: 553, 1969.
- BRUNDIN, J. y col. *Acta Physiol. Scand.*, 75: 69, 1969.
- BURKE, A. W. y P. L. BROADHURST. *Nature*, 209: 223, 1966.
- CARLSSON, A. y M. LINDQVIST. *Eur. J. Pharmacol.*, 2: 187, 1968.
- CARRARO, A. y col. *J. Endocrinol.*, 32: 387, 1965.

19. COLOMBO, J. A. *J. Endocrinol.*, 42: 1, 1968.
20. CORBIN, A. y E. L. DANIELS. *Neuroendocrinology*, 2: 304, 1967.
21. CORBIN, A. y J. C. STORY. *Endocrinology*, 80: 1006, 1967.
22. CRIGHTON, D. B. *J. Reprod. Fertility*, 15: 457, 1968.
23. DÖCKE, F. y G. DÖRNER. *J. Endocrinol.*, 33: 491, 1965.
24. DÖCKE, F., G. DÖRNER y K. H. VOIGT. *J. Endocrinol.*, 41: 353, 1968.
25. DÖCKE, F. y G. DÖRNER. *Neuroendocrinology*, 4: 139, 1969.
26. DONAYRE, J. *J. Reprod. Fertility*, 18: 29, 1969.
27. DONOSO y CUKIER. *Nature*, 218: 969, 1968.
28. EDWARDS, D. A., R. E. WHALEN y R. D. NADLER. *Physiol. Behav.*, 3: 29, 1968.
29. ENDRÖCZI, E. *Symposium on Reproduction*. Editado por K. Lissák. Akadémiai Kiado. Budapest, 1967.
30. EIRKSON, L. B. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 47: 99, 1969.
31. EVERETT, J. W. *Physiol. Rev.*, 44: 373, 1964.
32. EVERETT, J. W. y T. TEJASEN. *Endocrinology*, 80: 790, 1967.
33. EVERETT, J. W. y D. C. NICHOLS. *Anat. Record.*, 160: 346, 1968.
34. EVERETT, J. W. *Ann. Rev. Physiol.*, 31: 383, 1969.
35. EXLEY, D. y col. *J. Physiol.*, 195: 697, 1968.
36. FAITH, M. E. y col. *Int. J. Neuropharmacol.*, 7: 575, 1968.
37. FAJER, A. B. y C. A. BARRACLOUGH. *Endocrinology*, 81: 617, 1967.
38. FAJER, A. B. y M. HOLZBAUER. *J. Physiol.*, 196: 99, 1968.
39. FINK, G. *Nature*, 215: 159, 1967.
40. FUXE, K., T. HÖKFELT y O. NILSSON. *Life Sci.*, 6: 2057, 1967.
41. GAY, V. L. y E. M. BOGDANOVA. *Endocrinology*, 82: 359, 1968.
42. GOLDMAN, B. D. y V. B. MAHEST. *Endocrinology*, 83: 97, 1968.
43. GOLDSTEIN, D. P. y S. H. STURGIS. *Am. J. Physiol.*, 201: 1053, 1961.
44. GONZÁLEZ MARTÍNEZ, G. *Tesis doctoral*. Pamplona, 1969.
45. GROSSBERG, C. y N. B. SCHWARTZ. *Fed. Proc.*, 27: 371, 1968.
46. GUILLEMIN, R. *Recent Progr. Hormone Res.*, 20: 89, 1964.
47. GUILLEMIN, R. *Ann. Rev. Physiol.*, 29: 313, 1967.
48. HAGINO, N. *Jap. J. Physiol.*, 18: 350, 1968.
49. HARRINGTON, F. E., R. G. EGGERT y R. D. WILBUR. *Endocrinology*, 81: 877, 1967.
50. HARRIS, G. W. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 105: 659, 1969.
51. HIRAI, M., Y. MORITA y T. NAKAO. *Perspect. Biol. Med.*, 11: 441, 1968.
52. HIRSCH, G. H. y K. E. MOORE. *Neuroendocrinology*, 3: 398, 1968.
53. HUSAIN, S. M. y G. PINCUS. *Rev. Can. Biol.*, 27: 217, 1968.
54. HUSAIN, S. M. y G. PINCUS. *Rev. Can. Biol.*, 27: 237, 1968.
55. HUSAIN, S. M. y G. PINCUS. *Rev. Can. Biol.*, 27: 341, 1968.
56. JEANNEROD, M. y S. KIYONO. *Brain Res.*, 12: 129, 1969.
57. JIMÉNEZ VARGAS, J., S. GONZÁLEZ BARÓN y M. ASIRÓN. *Rev. Med. Univ. Navarra*, 13: 105, 1969.
58. KALMAN, S. M. *Ann. Rev. Pharmacol.*, 9: 363, 1969.
59. KOBAYASHI, T. y col. *Endocrinol. Jap.*, 15: 235, 1968.
60. KOMISARUK, B. R. y col. *Exp. Neurol.*, 19: 494, 1967.
61. KOMISARUK, B. R., P. G. Mc DONALD Y C. H. SAWYER. *J. Physiol.*, 196: 89, 1968.
62. KORDON, C. *Arch. Anat. Microsc. Morphol. Exptl.*, 56 (suppl. 3-4): 458, 1968.
63. KORDON, C. *Neuroendocrinology*, 4: 129, 1969.
64. LABHSETWAR, A. P. *J. Reprod. Fertility*, 14: 379, 1967.
65. LABHSETWAR, A. P. *J. Reprod. Fertility*, 20: 21, 1969.
66. LAWTON, I. E. y C. H. SAWYER. *Endocrinology*, 82: 831, 1968.
67. LEWANDER, T. *Eur. J. Pharmacol.*, 5: 1, 1968-69.
68. LICHTENSTEIGER, W. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 165: 204, 1969.
69. LICHTENSTEIGER, W. y col. *Brain Res.*, 16: 199, 1969.
70. LIDZ, R. W. *Fertility Sterility*, 20: 761, 1969.
71. LIPPMANN, W. y col. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 156: 258, 1967.
72. LISK, R. D. *Neuroendocrinology*, 3: 18, 1968.
73. MAANEN, J. H. van y P. G. SMELIK. *Neuroendocrinology*, 3: 177, 1968.
74. McCANN, S. M., A. P. S. DHARIWAL y J. C. PORTER. *Ann. Rev. Physiol.*, 30: 589, 1967.
75. McCLINTOCK, J. A. y N. B. SCHWARTZ. *Endocrinology*, 83: 433, 1968.
76. McDONALD, P. G. *J. Endocrinol.*, 41: 5, 1968.
77. McDONALD, P. G. y D. P. GILMORE. *J. Endocrinol.*, 45: 51, 1969.
78. McDONALD, D. M. y col. *Endocrinology*, 85: 236, 1969.
79. MEYER, R. K. y C. E. McCORMACK. *J. Endocrinol.*, 38: 187, 1967.

anemo funk

nueva composición y presentaciones

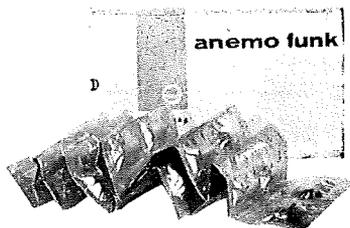
ANEMIAS



Caja con 10 ampollas
liofilizadas y
10 ampollas disolventes
P.V.P. 252,- ptas.

Envase con
polvo concentrado
y frasco disolvente
para 190 c.c.

P.V.P. 167,70 ptas.



Caja de 30 grageas
P.V.P. 162,50 ptas.



Laboratorios FUNK S.A.

Mallorca, 288

Barcelona-9