



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina  
División de Estudios de Posgrado  
Hospital General de México S. S.

13 de ABRIL 1994



**EFICACIA, TOLERANCIA Y  
SEGURIDAD DEL CV-205-502  
EN PACIENTES CON  
HIPERPROLACTINEMIA  
TUMORAL.**

**TESIS DE POSGRADO**

Para obtener el Título de:  
**MEDICO ESPECIALISTA EN  
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION**

**P r e s e n t a :**  
**DR. RAFAEL RANGEL CRUZ**



México, D. F.

1994

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**EFICACIA, TOLERANCIA Y SEGURIDAD DEL  
CV 205-502, EN PACIENTES CON HIPERPROLACTINEMIA**

**TUMORAL**



**Dr. Guillermo Fanghänel Salmón**  
Jefe del Servicio de Endocrinología  
Tutor de tesis



**Dra. Eulalia Valdés Lias**

Clinica de Hipotálamo-Hipófisis

Tutor de tesis

SECRETARÍA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO



DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E  
INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Esta tesis fue revisada y aprobada  
por la Comisión de Investigación y  
Ética, con clave de registro:  
DIC/92/404B/28/049



**- DEDICATORIAS -**

**A MIS PADRES:**

Quiénes se han esforzado por ser de mi un hombre de bien, con su ejemplo han guiado mis pasos y con su amor me han alentado a seguir y alcanzar una meta más en mi vida. Que Dios los bendiga.

**A mis Hermanos :**

Gerardo, Sergio y Alejandro, por su cariño y apoyo  
constantes.

**A mis sobrinos:**

Brenda, Vanessa y Sergio Eduardo.

**A mis amigos:**

Mario Ballesteros, Noé, José, Ruth, Ma. Esther,  
Juan y Carmen, agradeciéndoles su apoyo constante  
y su desinteresada amistad.

**- AGRADECIMIENTOS -**

**Al Dr. Guillermo Fanghanel Salmón**

Con admiración y respeto, por su interés por forjarme como un buen especialista y vertir en mi cada mañana siempre algo del gran caudal de conocimientos que posee.

**A la Dra. Sara Arellano Montaño**

Por las enseñanzas que en mi dejó a lo largo de 2 años, agradeciéndole su gran calidad humana.

**A la Dra. Eulalia Valdés Lías**

Le agradezco su enseñanza desinteresada y dispuesta en todo momento, así como disculpara mi frecuente ignorancia.

**A los Doctores:**

Espinoza, Torres, Lety Sánchez, Chavira, Cortinas y Morales, por su cordialidad y el impulso que me brindaron.

**A mis compañeros:**

Edith, David y Nelly por su sincera amistad , haciendo más agradable el trabajo y el tiempo que compartimos juntos.

**A Thamarita, Guille, Conchita, Paty, Lulú y Gaby:**

Por su valiosa ayuda y compañerismo en todo momento.

**A la Srita. Enf. Josefina Pérez A.:**

Quien soportó mi mal carácter, pero su amistad hizo que el tiempo compartido durante las guardias fuera más placentero.

**A todos aquellos que han contribuido a forjar mi vida profesional y ver realizado el anhelo de culminar la especialidad Mil gracias.**

<b>INDICE</b>	<b>Pag</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
a) Prolactina	4
b) Prolactinomas	21
<b>2. Planteamiento del problema y justificación del estudio</b>	<b>35</b>
<b>3. Hipótesis</b>	<b>36</b>
<b>4. Objetivos</b>	<b>36</b>
<b>5. Metodología</b>	<b>37</b>
<b>6. Análisis Estadístico</b>	<b>46</b>
<b>7. Resultados</b>	<b>59</b>
<b>8. Análisis</b>	<b>65</b>
<b>9. Conclusiones</b>	<b>73</b>
<b>10. Bibliografía</b>	<b>74</b>

## INTRODUCCION

En la década de los años 30, Stricker y Grüter fueron los primeros en sugerir la presencia, en extractos hipofisarios del bovino, de factores con características mamotrópicas y con propiedades de inducir la secreción de leche. (1). Sin embargo, el aislamiento y caracterización de estos factores y la identificación de la prolactina sufrió un retraso considerable de aproximadamente 30 años. (2-4). Este gran periodo de latencia, entre la identificación de la prolactina y su aislamiento final, fue debido a las similitudes estructurales y funcionales con la hormona de crecimiento.(5). El aislamiento y purificación relativamente reciente de la prolactina, así como el desarrollo de técnicas inmunoanalíticas para su cuantificación han permitido conocer los aspectos más relevantes relacionados con la estructura y fisiología de esta hormona. Estos avances, por otra parte, dieron lugar a la descripción de entidades clínicas secundarias a la secreción aumentada de prolactina, así como al desarrollo de la neuroendocrinología como una nueva e importante disciplina.

El Sistema nervioso deriva del ectodermo dorsal del embrión. Primeramente se forma un engrosamiento que se denomina Placa Neural y posteriormente se invagina para dar origen al tubo neural embrionario del cual derivan:

- a) El Prosencéfalo o vesícula cerebral anterior
- b) El Mesencéfalo o vesícula cerebral media
- c) El Rombencéfalo o vesícula cerebral posterior
- d) La Médula espinal.

La región más importante para el tema que nos ocupa es el Prosencéfalo que a su vez se dividirá en Telencéfalo y Diencéfalo, éste último originará el Tálamo óptico y estructuras vecinas que forman el Hipotálamo, metatálamo, subtálamo y epítálamo.

El Hipotálamo es considerada una estructura anatómica pero también una unidad fisiológica a la cual convergen una serie de elementos neurofuncionales diferentes, lo que la hace tener una relevancia extraordinaria por la gran participación en una gran variedad de funciones tanto intra como extracerebrales. Está situado por debajo y adentro de los tálamos ópticos, por arriba de la silla turca. Contiene una serie de neuronas que se agrupan y que forman los llamados núcleos, los cuales ocupan situaciones topográficas más o menos extensas ocasionando que los límites anatómicos de las estructuras cerebrales sean poco precisos. De las agrupaciones neuronales o núcleos del hipotálamo se han descrito muchos, sin embargo algunas de las funciones de algunos de éstos aún no son claras

En los últimos años se ha incrementado notablemente el conocimiento estructural y funcional de la actividad hipotalámica, gracias a la incorporación de procedimientos sofisticados como la Inmunohistoquímica y el perfeccionamiento de la microscopía electrónica lo que ha permitido establecer al hipotálamo como una unidad de modulación, integración e interacción entre el sistema nervioso, el sistema endócrino y algunos aspectos de la Psiquiatría. Mediante estos adelantos de la ciencia médica se conocen dos tipos de neuronas a nivel del hipotálamo con características bien definidas: las neuronas aminérgicas y las peptidérgicas que tienen características bien definidas y son neuronas glandulares con posibilidad de elaborar hormonas pero también con actividad neurosecretora. Las neuronas aminérgicas que son aquellas capaces de elaborar neurotransmisores que

coordinan y regulan la secreción glandular son de gran interés ya que incluye las que tienen actividad dopaminérgica como la Dopamina y conforman el sistema tuberoinfundibular y se hallan localizadas en el área periventricular y preóptica así como el núcleo arcuato.

Todas las hormonas hipotalámicas conocidas son de estructura peptídica excepto la Dopamina, sabiéndose la estructura de 8 de ellas. Es necesario hacer la diferencia entre Factor liberador y Hormona liberadora, en el primer caso la estructura química es desconocida. En general la acción de las hormonas hipotalámicas es estimulante ya que al faltar el control hipotalámico la secreción de hormonas hipofisarias disminuye, a excepción de la Dopamina que aumenta. El mecanismo de acción mediante el cual las hormonas hipotalámicas actúan a nivel de hipófisis es mediante receptores de membrana y en el cual actúan mediadores como el Calcio, AMPc, Calmodulina, adenilciclasa, fosfatidilinositol, que finalmente estimulan al RNA y a la síntesis protéica.

### **Hipófisis**

La glándula hipofisaria anterior se desarrolla a partir de las células del neuroectodermo de la bolsa de Rathke las cuales migran hacia estructuras cefálicas superiores para unirse finalmente a las neuronas peptidérgicas de la hipófisis posterior.(7). Los mecanismos que regulan el desarrollo y diferenciación celular durante la embriogénesis no son en la actualidad conocidos. Existen factores tales como los péptidos hipotalámicos y algunos otros factores de crecimiento que, a través de estimular la bolsa de Rathke, inducen su desarrollo y diferenciación celular

## PROLACTINA

La Prolactina (PRL) es una hormona polipeptídica, de cadena sencilla, constituida por 199 aminoácidos y un peso molecular de 23,500 daltones (8). Durante los procesos de síntesis y secreción de la hormona, la prolactina es transportada intracelularmente a través de los compartimentos membranales de los diferentes organelos subcelulares (9). Su síntesis ocurre en los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso y el precursor, el cual es mayor en peso molecular que el de la hormona secretada (debido a la presencia de aminoácidos adicionales en el amino terminal; péptido de señal), es vectorizado y secretado selectivamente al interior del lumen del retículo endoplásmico (10,11). El producto de la síntesis, previo a su secreción sufre modificaciones postraduccionales como son la hidrólisis del péptido de señal y la glucosilación, fosforilación o la adición de grupos fosfato, incluyendo la oxidación de residuos de cisteína para la formación de puentes disulfuro (12).

La prolactina del humano, (14), al igual que la del ovino, (13), contiene en su estructura secuencias de aminoácidos (asparagina(31)-X-serina/treonina) susceptibles a la acción de glucotransferasas, lo que le confiere la potencialidad de ser glucosilada en esta posición. La forma glucosilada de la hormona ha sido identificada en el humano (14) y se encuentra presente en diferentes condiciones fisiológicas. (15-18).

La prolactina, la hormona de crecimiento y el lactógeno placentario pertenecen a una familia común de genes. Las 3 hormonas tienen pesos moleculares y estructuras bioquímicas similares. Estas observaciones permitieron postular a

Niall y cols en 1971 (19), que las 3 hormonas son producto de un mismo gen y que aparecieron muy probablemente, en la escala evolutiva, por un mecanismo de duplicación génica.

El gen que codifica la síntesis de prolactina se localiza en el cromosoma 6 y contiene en su estructura 914 pares de bases (20,21).

La prolactina es una hormona sintetizada, almacenada y segregada por las células lactotropas de la hipófisis anterior que tienen su distribución sobre todo en la pars distalis.

#### **Regulación de la secreción de la Prolactina.**

El control hipotalámico de la secreción de prolactina a diferencia del que ejercen otras hormonas hipofisarias, es más bien inhibitorio. Es decir, su secreción está bajo control inhibitorio hipotalámico, habiéndose identificado a la dopamina como el factor inhibitorio más importante, del tal manera que el principal efecto regulador de la funcionalidad de los lactotropos hipofisarios lo ejerce el hipotálamo a través del sistema portal hipotálamo-hipofisario. (23-25). La influencia hipotalámica es de naturaleza inhibitoria, siendo la dopamina el principal factor implicado en la síntesis y regulación de la secreción de prolactina (26). Este neurotransmisor ejerce sus efectos a través de su interacción con receptores específicos, los cuales se expresan en la superficie de las membranas de las células hipofisarias productoras de prolactina (27). La dopamina regula la secreción de la prolactina inhibiendo la expresión de los productos de transcripción génica. (28).

La dopamina, se produce en las células dopaminérgicas hipotalámicas y su acción será estimular a los receptores D2 del lactotrofo para inhibir la adenilciclase y consecuentemente inhibir la síntesis y liberación de prolactina. Las neuronas tuberoinfundibulares del núcleo arcuato del hipotálamo producen dopamina que es transportada a la hipófisis a través del sistema porta hipofisario.

Existen otros factores hipotalámicos con actividad PIF (factores inhibidores de la Prolactina) como son: el GABA, un péptido asociado a GnRH y la MSH, aunque su papel es controvertido.

El hipotálamo contiene también otros factores que han sido implicados en la estimulación de la secreción de la Prolactina tales como la Hormona liberadora de la tirotrópina (TRH), la cotecistoquinina, el Péptido intestinal vasoactivo (VIP), la neurotensina, serotonina, oxitocina, sustancia P, histamina y bombesina (29). Estos compuestos, los cuales activan la transcripción del gen de la prolactina, actúan muy probablemente a nivel de secuencias específicas del gen localizadas a distancia del promotor o sitio de inicio de transcripción (elementos de respuesta hormonal (22,30). Existen otros sistemas implicados en la regulación de la secreción de la prolactina, tales como el sistema gabaérgico y el serotoninérgico (31). La prolactina por sí misma modifica la actividad dopaminérgica del hipotálamo, regulando por lo tanto su síntesis y liberación por un mecanismo de autorregulación (32).

Otros factores que modifican la secreción de la prolactina son los productos de síntesis de las células esteroideogénicas del testículo, del ovario y de las glándulas suprarrenales. Los estrógenos actúan tanto a nivel hipotalámico como hipofisario modificando la actividad de neuronas y células íntimamente involucradas en el fenómeno reproductivo. Estos compuestos hormonales estimulan la secreción

y liberación de prolactina, así como el crecimiento de las células productoras de esta hormona (33-37). Existen ciertas situaciones fisiológicas que se acompañan de incrementos significativos en la síntesis de la prolactina, las cuales son probablemente secundarias al aumento en las concentraciones circulantes de los estrógenos. La más representativa y de mayor impacto sobre la secreción de prolactina es el embarazo. Esta condición se caracteriza por el aumento de 10 a 30 veces, de lo observado en una mujer no gestante, en las concentraciones circulantes de prolactina (38). Por otra parte, la lactancia y la fase lútea del ciclo menstrual representan situaciones también caracterizadas por la elevación de la prolactina circulante pero de menor magnitud que la observada durante la gestación. (39). Por otra parte se han identificado receptores para prolactina en el hígado, corazón, riñón, suprarrenales, gónadas y glándulas mamarias, hasta la actualidad sólo está bien definida su acción a este último nivel, actuando sobre el tejido mamario previamente estimulado por acción de los estrógenos y de la progesterona, es responsable del inicio y mantenimiento de la lactancia.

### **Ritmos, Pulsos y Concentraciones circulantes**

El desarrollo del radioinmunoanálisis para la cuantificación de la prolactina permitió establecer los límites de normalidad, así como los patrones de secreción que caracterizan a la prolactina. En el individuo adulto normal, la prolactina se secreta a la circulación a manera de ritmos llamados circadianos. Estos ritmos se caracterizan por el aumento de las concentraciones basales de la hormona, entre el 150% y 180% de sus concentraciones basales, en horas tempranas del día. La presencia de estos ritmos es generalmente secundario a interrupciones temporales del tono dopaminérgico que afecta directamente la liberación hipofisaria de la prolactina (40). Además la determinación de las concentraciones de la prolactina en

muestras de sangre obtenidas a intervalos frecuentes cada 15 min, muestra que la hormona es secretada a manera de pulsos que ocurren con una frecuencia aproximada de 14 en 24 horas (41). Esta característica pulsátil de la secreción de la prolactina depende muy probablemente de estímulos provenientes del SNC y de interrupciones de tipo intermitente de la actividad dopaminérgica del hipotálamo. En el individuo adulto normal, las concentraciones circulantes de la prolactina varían entre 5 y 20 mcgr/L. En general el promedio de estos valores son más elevados en mujeres en edad reproductiva que en hombres y niños de ambos sexos.

## **Medición**

Los límites en su concentración normal va de 15 a 25 ng/ml y por la variabilidad de su secreción se recomienda que se tomen muestras seriadas a intervalos de 20 min y mezclarlas. La hormona se elimina por el hígado (75%) y riñones (25%) y su vida media es de casi 50 min.

## **Secreción episódica y relacionada con el sueño**

Como ya se ha mencionado, la secreción de prolactina es episódica, observándose un aumento a los 60-90 min después de comenzar el sueño, generalmente se obtienen valores máximos entre las 4 y 7 hrs de la mañana. Otros estímulos para su secreción son: stress quirúrgico, ejercicio, hipoglucemia, infarto agudo del miocardio, la estimulación del pezón en mujeres no embarazadas, lesiones de la pared torácica, traumatismos, quemaduras, herpes zoster, etc.

## **Alteraciones de la secreción de prolactina**

La hiperprolactinemia es definida por una persistente elevación de los niveles de prolactina sérica (mayor de 20 ng/ml) en un hombre o en una mujer no embarazada o no lactando.

La causa más común de la secreción anormal de la prolactina es el desarrollo de tumores que se originan a partir de los lactotrofos hipofisarios. Alrededor del 30% de los tumores que caracterizan a las estirpes celulares de la hipófisis anterior corresponden a los tumores productores de prolactina o Prolactinomas (42). La etiopatogenia del proloactinoma es desconocida; sin embargo, el hallazgo reciente de la presencia de productos de transcripción correspondientes a los oncogenes celulares *myc* y *fos* en tumores experimentales sugiere a la infección por retrovirus como un factor etiológico importante (43,44). Alteraciones en el control dopaminérgico de la secreción de la prolactina a nivel hipotalámico o hipofisario han sido consideradas como posibles causas del desarrollo tumoral, sin que existan suficientes evidencias que apoyen o descarten cualquiera de estas suposiciones. Los estrógenos han sido considerados como agentes permisibles para el desarrollo del prolactinoma y en la rata los tumores hipofisarios inducidos por estrógenos se caracterizan por su elevado contenido de proteasas como la kalicefina (45,46), la cual se ha asociado con el desarrollo de estos tumores. Por otra parte, se ha descrito la participación de factores que estimulan el proceso de angiogénesis a nivel hipofisario tales como factores de crecimiento angiogenicos, prostaglandinas y ciertos lípidos; todos estos aunados a influencias adicionales de tipo parácrino provenientes de macrófagos o linfocitos, han sido involucrados en la génesis de los tumores hipofisarios y son actualmente motivo de estudio. Por último la prolactina secretada por los prolactinomas es de

naturaleza heterogénea similar a la prolactina circulante de individuos normales. Sin embargo existen informes en la literatura de individuos con prolactinoma con análisis de prolactina circulante con proporciones ligeramente más elevadas de las formas de mayor peso molecular que las observadas en sujetos normales. (47).

## **Efectos y Repercusiones biológicas secundarias a alteraciones en la secreción de la Prolactina.**

La elevación de las concentraciones circulantes de la prolactina obedece, generalmente, al desarrollo de un tumor de la glándula hipofisiaria (48,49). En la mayoría de los casos, esta condición se acompaña de signos y síntomas clínicos relacionados con la esfera reproductiva, y caracterizados por la presencia de alteraciones de la función ovárica (amenorrea) y galactorrea. A este respecto el síndrome hiperprolactinéxico secundario a un tumor hipofisiario representa la causa más común de infertilidad de origen neuroendócrino en la mujer (50), ya que representa cerca del 30% de la patología tumoral que afecta la glándula hipofisiaria (42). Por otra parte, alrededor del 20% de las mujeres con alteraciones ováricas presentan hiperprolactinemia y el 30% de éstas tienen un tumor hipofisiario (48). En términos generales el cuadro clínico de amenorrea que acompaña a la hiperprolactinemia es característico de los síndromes anovulatorios de origen hipotalámico. A este respecto, la elevación de la prolactina circulante resulta, como se ha mencionado anteriormente, en el aumento del tono dopaminérgico a nivel del hipotálamo, lo que ocasiona a su vez la inhibición de la actividad de neuronas peptidérgicas que sintetizan la neurohormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (GnRH) (51-54). La determinación de las concentraciones circulantes de gonadotropinas (LH y FSH) y de esteroides ováricos (estradiol y progesterona) por métodos radioinmunoanalíticos resulta en valores bajos o no detectables de cada una de ellas. (55,56). La administración de fármacos con actividad dopaminérgica que inhiban la secreción hipofisiaria de prolactina, conduce generalmente a la restauración de la síntesis y liberación de GnRH hipotalámico, y

en la mayoría de los casos, a la reiniciación de la función hormonal y reproductiva del ovario. (57).

### **Heterogeneidad clínica del Síndrome Hiperprolactinéxico**

Los hallazgos clínicos que acompañan al síndrome hiperprolactinéxico se encuentran relacionados, en la mayoría de los casos, al tiempo de evolución de la historia natural de la enfermedad así como a las concentraciones circulantes de la prolactina. Al inicio, el síndrome hiperprolactinéxico tiene manifestaciones clínicas caracterizadas por el insuficiente aporte hormonal del ovario especialmente durante la fase lútea del ciclo menstrual y en estadios avanzados los sujetos afectados presentan la supresión total de la función ovárica. Esta forma de presentación clínica representa la forma típica y más común del síndrome; sin embargo, existen situaciones que independientemente de la evolución del padecimiento y de las concentraciones circulantes de la hormona se caracterizan por presentar un amplio espectro de alteraciones de la función ovárica que varían desde la presencia de ciclos ovulatorios normales hasta la inhibición de la función hormonal y gametogénica del ovario (58). Esta situación, por demás interesante en la clínica neuroendócrina, merece especial interés y estudio sobre todo con respecto a la posible relación entre la estructura de la prolactina y el grado de expresión de su actividad biológica

## Heterogeneidad y variantes moleculares de la Prolactina

Los efectos mejor conocidos de la prolactina se localizan a nivel de la glándula mamaria y del sistema reproductivo; sin embargo, existen informes (59) de un número importante de acciones y efectos de esta hormona a diferentes niveles de la economía. Esta propiedad multifuncional de la prolactina ha despertado el interés de estudiar e intentar correlacionar las características estructurales de la proteína con sus diversos efectos biológicos.

La prolactina, como la mayoría de las hormonas de naturaleza protéica sintetizadas por la porción anterior de la glándula hipofisaria, se caracteriza por ser de naturaleza heterogénea ya que se encuentra constituida por diferentes variantes o formas moleculares. Esta propiedad estructural se manifiesta cuando la hormona o proteína es sujeta a análisis de sus características fisicoquímicas tales como peso molecular o punto isoelectrico. En la mayoría de los casos, la presencia de variantes de una hormona obedece a modificaciones de su estructura. Estos cambios de origen postraduccional (glucosilación, fosforilación, oxidación de aminoácidos, etc.) tienen importancia fisiológica ya que de ellos dependen parcial o totalmente una serie de propiedades de la hormona, tales como su actividad biológica y vida media circulante.

El fraccionamiento de muestras de suero por cromatografía en columna utilizando el Sephadex como soporte representó la primera evidencia que sirvió de base para la demostración de la naturaleza heterogénea de la prolactina. Estos estudios demostraron la presencia, en la circulación de tres componentes en la

estructura de la prolactina, que por sus características y fraccionamiento en columna fueron denominados como prolactinas pequeñas, grande y grande-grande.

Las implicaciones biológicas de la presencia de heterogeneidad molecular de la prolactina en el humano y en otras especies son en la actualidad desconocidas; sin embargo, estudios recientes sugieren la importancia de las diferentes formas moleculares así como su relativa distribución, como índices de actividad biológica de la hormona. A este respecto, la reciente demostración de cambios en las proporciones relativas de las especies de peso molecular de la prolactina en el suero de mujeres hiperprolactinémicas sin alteraciones en la función ovárica ha permitido establecer, in vivo, la estrecha correlación entre la estructura y la función de la hormona. Esta condición natural ofrece un valioso modelo para el estudio de los mecanismos involucrados tanto en la génesis como en la regulación de las especies de elevado peso molecular de la prolactina en diferentes condiciones fisiológicas.

La prolactina pequeña, también conocida como prolactina monomérica tiene un peso molecular de 23,500 daltons y un coeficiente de distribución en Sephadex G 100 ( $K_{av}$ ) de aproximadamente 0.4. Las prolactinas grande y grande-grande tienen pesos moleculares aparentes de 45,000 y mayor de 100,000 daltons con  $K_{av}$ 's en cromatografía de columna (Sephadex G 100) de 0.2 y 0.05, respectivamente. La presencia de varias formas moleculares de la prolactina no es exclusiva del suero, ya que éstas han sido descritas en varios sitios de la economía incluyendo la hipófisis, líquido amniótico, plasma seminal, líquido cefalorraquídeo y leche materna. El hallazgo de múltiples formas moleculares en extractos hipofisarios descarta la posibilidad de modificaciones periféricas de la prolactina como responsables de las mismas, sugiriendo a la glándula hipofisaria como el origen

directo de la naturaleza heterogénea de esta hormona. En la mayoría de los casos la prolactina pequeña es la variante predominante, representando cerca del 90% de la hormona secretada; sin embargo existen informes en la literatura demostrando cambios en las proporciones relativas de las especies moleculares que resultan en modificaciones de su actividad biológica (58,60-63). La naturaleza estructural de las variantes de peso molecular de la prolactina es desconocida. Estudios realizados tanto con la hormona de crecimiento como con la prolactina han permitido establecer la importancia de la formación de puentes de disulfuro, entre residuos de cisteínas, como elementos indispensables en la estructura de las variantes de peso molecular elevado de ambas hormonas (64). Sin embargo, la participación de proteínas del plasma formado del plasma formando agregados con la prolactina ha sido sugerido como un factor en la génesis de las variantes de mayor peso molecular. (65,66). El significado biológico preciso de las varias formas moleculares de la prolactina sigue siendo un enigma. Estudios en relación al análisis de sus capacidades de unión a receptores mediante la utilización de diferentes preparaciones de membrana como origen del receptor han sido, en la mayoría contradictorios y de difícil interpretación. Sin embargo, estudios recientes con bioensayos más específicos como el linfoma Nb2 de la rata han demostrado de manera más consistente la diferencia en actividades biológicas de las diferentes especies de peso molecular de la prolactina, observándose para las formas de mayor peso molecular una actividad mitogénica menor que la obtenida con la prolactina monomérica (64).

Es interesante mencionar que la prolactina es codificada por un solo gen mientras que en la síntesis de la hormona de crecimiento y del lactógeno placentario participan múltiples genes. Sin embargo, desde el punto de vista estructural, el gen de la prolactina contiene cinco exones de dimensiones

relativamente constantes, y cuatro intrones de mayor tamaño. Del análisis de las secuencias de nucleótidos a nivel de las uniones exón-intrón es posible identificar, por ejemplo en el gen de la prolactina de la rata, sitios para la posible generación de empalmes alternativos y la facilidad para la generación de múltiples variantes de la prolactina secundarias a modificaciones postranscripcionales del RNA mensajero.

**Prolactina 21K:** el análisis de los extractos hipofisarios ha permitido identificar una variante de menor peso molecular y con un punto isoeléctrico más ácido que la forma predominante o nativa de la prolactina. (67). Esta forma de la hormona posiblemente represente una variante secundaria a modificaciones del RNAm (empalmes alternativos), de manera similar a la variante 20K de la hormona de crecimiento (68). Esta variante hormonal responde a estímulos (estradiol, antagonistas dopaminérgicos) y situaciones fisiológicas (embarazo, lactancia) que normalmente estimulan la secreción de la prolactina.

En 1985, Sinha y Gilligan (69) identificaron otra variante caracterizada por ser 4000 daltones mayor que la prolactina nativa. Esta variante, aunque estructuralmente relacionada con la prolactina, no muestra reactividad cruzada con el anticuerpo antiprolactina 23K. La generación de esta variante pudiera estar condicionada a la persistencia de porciones no codificadoras del gen (intrón) en el RNAm, lo que resulta en la presencia de 40 aminoácidos adicionales en la molécula de la prolactina. En la actualidad no existen evidencias que permitan sugerir la existencia en el humano de esta forma molecular de la prolactina.

Además de los eventos a nivel genético responsables de la generación de formas o especies moleculares de la prolactina, otras modificaciones del producto de traducción inicial contribuyen también a este nivel en el origen de variantes

heterogéneas adicionales de la hormona que son variantes secundarias a modificaciones postraduccionales de la prolactina.

Prolactina hendida: Mitra (70) demostró la presencia en el roedor de una interrupción o corte en la estructura de la prolactina, como la responsable de la generación de péptidos de bajo peso molecular. Esta observación sugiere que modificaciones enzimáticas de la prolactina son importantes en la expresión de sus efectos biológicos. Esta variante de prolactina se encuentra en hipófisis y suero del humano; sin embargo el significado exacto de su existencia y posibles funciones fisiológicas permanece aún en gran medida desconocido. El análisis de la prolactina hendida, en presencia de agentes reductores de enlaces disulfuro, ocasiona la disociación de la molécula en dos péptidos de 16K y 18 K, respectivamente. Se ha sugerido que la actividad biológica de la prolactina en ciertos tejidos u órganos depende de su procesamiento a productos de menor tamaño molecular y con funciones biológicas bien determinadas. La glándula mamaria, la próstata y el hipotálamo tienen la propiedad de reducir a la prolactina hendida en sus respectivos péptidos 16K y 8K. Recientemente Ferrara y cols (71) informaron la posible relevancia fisiológica del procesamiento de la prolactina, demostrando la inhibición de la proliferación del endotelio celular de capilares por el fragmento de 16K, sugiriendo importantes funciones anti-angiogénicas. La importancia de estas observaciones radica en la facultad de algunos tejidos blancos de procesar a la prolactina y generar fragmentos con la capacidad de modificar, ya sea estimulando o inhibiendo localmente, una serie de funciones celulares que pudieran ser atribuibles o no a la prolactina. Por otra parte, Powers y Hatala (61) demostraron que ciertas enzimas tisulares como la kaliceína, hidrolizan la molécula de prolactina dando lugar a la generación de varios péptidos de bajo peso molecular, desconociéndose en la actualidad la significancia biológica de estas observaciones.

Prolactina glucosilada: la prolactina es susceptible de glucosilarse en el residuo de aspargina en posición 31. En el humano ha sido confirmada la presencia de prolactina glucosilada tanto en el suero como en la glándula hipofisaria (94-99). En la actualidad no existen estudios que indiquen la importancia biológica tanto en la salud como en la patología de esta variante postraducciona de la hormona. Se desconoce la significancia fisiológica de la glucosilación de la prolactina; sin embargo, la adición de carbohidratos, como en otras proteínas, podría condicionar la presencia de sitios para la acción de ciertas proteasas, y la generación de fragmentos con funciones biológicas específicas. Por lo tanto el grado de glucosilación representa muy probablemente un factor de regulación de la actividad biológica de la hormona así como de los procesos de depuración y vida media circulante.

La adición de grupos fosfato a residuos de serina y treonina (72), la pérdida de amoníaco de aminoácidos como la aspargina y la glutamina (73), así como la incorporación de grupos sulfato en residuos tanto de tirosinas como de azúcares (74), representan algunos ejemplos de posibles modificaciones postraduccionales que afectan las propiedades fisicoquímicas y muy probablemente biológicas de la prolactina. En el humano no existe toda la suficiente información sobre el significado e importancia biológica de la existencia de las diferentes variantes de carga de la prolactina.

## **Mecanismos de Acción**

Las numerosas funciones y efectos de la prolactina descritas en la actualidad pueden ser incluidas en las siguientes categorías: 1) Reproducción, 2) crecimiento y desarrollo, 3) balance y metabolismo del agua y electrolitos, 4) funciones metabólicas, 5) conductuales y 6) inmunorreguladoras. Sin embargo, en la actualidad existe escasa información sobre cómo la prolactina ejerce esta variedad de efectos.

En términos generales, la interacción de la prolactina con sitios activos o receptores localizados en la membrana de las células blanco, incluyendo membranas de organelos intracelulares, representa, como para la mayoría de las hormonas proteicas, el paso inicial de su mecanismo de acción. Se ha documentado la presencia de dichos receptores para prolactina en los siguientes órganos: Glándula mamaria, Ovario, útero, placenta, testículo, próstata, hígado, intestino, riñón, glándulas suprarrenales, células del sistema inmunológico, cerebro. La presencia de variantes estructurales de la prolactina sugiere la participación de diferentes mecanismos de transducción responsables de los efectos de esta hormona a nivel de sus órganos blanco. En la actualidad no existe información consistente sobre la identificación de segundos mensajeros involucrados en la acción de la prolactina, y la participación de agentes como el AMPc, GMPC y el trifosfato de inositol, no parecen ser importantes como mediadores intracelulares de los efectos de la prolactina. La relativamente reciente purificación del receptor de la prolactina (75), ha permitido el diseño de oligonucleótidos que al ser utilizados en el diseño de bancos de ADN's complementarios (ADNc) ha conducido a la identificación y

caracterización del gen que codifica a esta proteína. De esta manera se ha podido determinar, por simple deducción de los ADNc, la secuencia de aminoácidos que componen a los receptores de la prolactina (76). Existen dos formas del receptor que difieren entre sí por el número de aminoácidos de su estructura denominándose receptor corto (300 aa) y largo (600 aa), respectivamente. A diferencia de la rata, en el humano sólo se ha podido identificar la forma larga del receptor (77). La identificación de los ADN complementarios que codifican para los receptores de prolactina y los de la hormona de crecimiento, ha permitido descubrir que éstas proteínas de unión pertenecen a la familia de receptores para citosinas, hormona de crecimiento y prolactina (78). Existen grandes similitudes entre los receptores de prolactina y de la hormona de crecimiento, mismas que en ciertas porciones de la molécula llegan a ser cercanas al 70%. En términos generales existen tres regiones que participan en la estructura de estos receptores que han sido denominados de acuerdo a su situación celular como extracelular, transmembranal e intracelular o citoplasmática. Es indudable que la clonación de los ADNc del receptor de prolactina, así como la factibilidad de diseñar sitios de mutación en el ADN correspondientes a diferentes regiones del receptor y del desarrollo de sistemas de transcripción que permitan la expresión y análisis de las variantes mutadas, serán de suma importancia en un futuro para la caracterización y mapeo funcional de estos receptores.

## PROLACTINOMAS

La hipersecreción de prolactina constituye la anormalidad endócrina más común por alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis y la prolactina es la hormona que se secreta en grandes cantidades con mayor frecuencia en los casos de adenomas hipofisarios. El conocimiento de que la hipersecreción de prolactina ocasiona galactorrea y disfunción gonadal y empleo de métodos para medir prolactina ha permitido el diagnóstico de estos tumores antes que surja agrandamiento de la silla turca, hipopituitarismo o alteraciones visuales.

Los adenomas hipofisarios que secretan prolactina surgen con mayor frecuencia de las alas laterales de la zona anterior de la hipófisis, pero progresivamente pueden llenar la silla turca y comprimir los lóbulos anterior y posterior. El tamaño del tumor varía mucho y va desde los microadenomas hasta los macroadenomas con extensión supraselar. Cuando se hace el diagnóstico casi todos los pacientes tienen un microadenoma es decir menor a 1 cm de diámetro. Los prolactinomas a menudo muestran necrosis parcial espontánea y de este modo en 30-40% de los enfermos hay una imagen de silla turca vacía, en caso de adenoma hipofisario. El examen microscópico electrónico permite identificar que las células de prolactinoma contienen gránulos secretorios de 100-500 nm de forma esférica conteniendo prolactina.

Con respecto a las manifestaciones clínicas, el exceso de prolactina produce las mismas independientemente de la causa. Los signos clásicos son amenorrea y galactorrea en mujeres y galactorrea y disminución de la libido en los hombres. La

distribución de los prolactinomas con respecto al sexo es igual, pero los microadenomas son mucho más comunes en mujeres.

Galactorrea: Esta alteración se detecta en menos de la mitad de los pacientes con prolactinoma y es menos común en hombres que en mujeres. Por lo regular no es espontánea o sólo puede surgir en forma transitoria o intermitente. La ausencia de este trastorno, a pesar de tener aumento de la prolactina, tal vez dependa de la deficiencia colateral de hormonas gonadales necesarias para que surja la lactancia.

Disfunción gonadal en mujeres: Cerca del 90% de las mujeres con prolactinomas presentan amenorrea, oligomenorrea con anovulación o esterilidad. Dichas alteraciones menstruales surgen concomitantemente con la galactorrea, antes o después. La amenorrea suele ser secundaria y puede surgir después del embarazo o del uso de anticonceptivos. La amenorrea primaria surge en mujeres que cursaron con hiperprolactinemia en la adolescencia. La disfunción gonadal en estas mujeres depende de la interferencia del eje hipotálamo-hipófisis-gonada por acción de la hiperprolactinemia y excepto en personas con grandes adenomas o de tipo invasor no es causada por la destrucción de las células que secretan gonadotropinas. Los valores basales de gonadotropinas frecuentemente están dentro de rangos normales a pesar de la disminución en la concentración de esteroides sexuales en personas con hiperprolactinemia, pero la prolactina inhibe la secreción pulsátil normal de LH y FSH y el incremento a la mitad del ciclo de LH provocando anovulación. También se inhibe el efecto de la retroalimentación positiva que ejerce el estrógeno o la secreción de gonadotropinas y de hecho, en personas con hiperprolactinemia generalmente hay deficiencia de estrógenos. La deficiencia de estrógenos en mujeres con prolactinoma puede acompañarse de una

lubricación deficiente en la vagina, síntomas de deficiencia estrogénica y osteopenia. Se puede encontrar aumento de peso, retención de líquidos, irritabilidad, puede aparecer hirsutismo, que se acompaña de una elevación de los valores de DHEA. Los pacientes también sufren de ansiedad y depresión.

Disfunción gonadal en varones: Los posibles efectos fisiológicos y el sitio de acción de la prolactina en el varón son los siguientes:

-En hipotálamo incrementa la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

-En hipófisis modula el número de receptores de GnRH del gonadotropo.

-En la célula de Leydig, incrementa el número de receptores LH e induce algunas de las enzimas esteroideogénicas.

-Incrementa los receptores citoplasmáticos de Dehidrotestosterona e induce o modula la actividad de la 5 alfa reductasa.

-En el espermatozoide parece tener un efecto sobre el metabolismo energético.

La hiperprolactinemia clínicamente se manifestará por retraso del desarrollo puberal y disfunción sexual manifestada por disminución de la libido o impotencia erectil, la cual puede ser transitoria, parcial o total. Los hombres con prolactinoma pueden ser subfértiles, ya que en el semen puede observarse una disminución del volumen del eyaculado y asteno-oligoespermia. La disminución en la concentración espermática no es un hallazgo común. El exceso de prolactina en suero en ocasiones producirá galactorrea sin embargo las manifestaciones corrientes son las del hipogonadismo. El síntoma inicial es la disminución de la libido. Por desgracia los prolactinomas en varones se identifican sólo cuando surgen manifestaciones tardías como cefalea, disminución de la visión o hipopituitarismo, y prácticamente todos ellos tienen el antecedente de disfunción gonadal o sexual. La impotencia se

presenta y su causa no se ha precisado, pues la reposición a base de testosterona no corrige el cuadro si no se elimina la hiperprolactinemia..

El Tratamiento en el manejo de los prolactinomas consiste en Radioterapia, Neurocirugía y Tratamiento médico con fármacos agonistas dopaminérgicos. La radioterapia puede tomar años antes de ser realmente efectiva y rara vez mejora la normalización de la prolactina (79). La resección transefenoidal usualmente falla en ser curativa y en alrededor del 60 al 100% de los pacientes persisten elevados los niveles plasmáticos de prolactina después de la cirugía (79). Numerosos reportes han documentado la eficacia de la terapia con agonistas dopaminérgicos derivados del ergol y que han sido utilizados en los pasados 15 años, estos medicamentos como ha sido mencionado tienen actividad dopaminérgica agonista y han sido probados con efectividad en el tratamiento de la hiperprolactinemia tumoral por micro o macroadenomas (80), siendo efectivos en disminuir la prolactina sérica y en favorecer una disminución en el tamaño tumoral en pacientes con prolactinoma. La Bromocriptina ha sido extensamente utilizada en el tratamiento de los macroprolactinomas (81) y se ha estimado en base a estudios que el tratamiento corrige el nivel de prolactina sérica y disminuye el tamaño tumoral en el 65% de los pacientes , mejorando los campos visuales en alrededor del 85% de los mismos (81,82) aunque algunos macroprolactinomas con niveles muy elevados de prolactina sérica, frecuentemente muestran pobre respuesta al tratamiento con bromocriptina (81). La Bromocriptina tiene una duración en su acción relativamente corta necesitando la administración diaria del medicamento y en varias ocasiones al día incluso en la mayoría de los pacientes. Estudios previos han demostrado que los receptores dopaminérgicos D2 tienen una densidad alta en los pacientes con prolactinoma y que están acoplados negativamente con la adenilciclasa en tales adenomas. Incluso la terapia con bromocriptina a dosis elevadas no reduce

invariablemente la secreción de prolactina en estos pacientes y el tumor puede seguir creciendo a pesar del tratamiento, por lo que algunos pacientes con prolactinoma son resistentes a la bromocriptina (83,84,85), el porcentaje de esta situación varía entre un 5 a 18% de acuerdo a las series (86,87,88), y un porcentaje muy similar se ha referido en pacientes tratados con otros derivados del Ergot (89,90). Los mecanismos implicados en la resistencia a las drogas dopaminérgicas no es bien conocido. Por un lado la absorción variable del medicamento o bien alguna anomalía en su farmacocinética podrían explicar la resistencia en algunos pacientes, aunque dicha farmacocinética ha sido normal en estudios de pacientes resistentes (91). Sin embargo hay que hacer notar que entre los pacientes con prolactinoma hay una subpoblación insensible al tratamiento con agonistas dopaminérgicos. A pesar de todo los pacientes que son resistentes a la bromocriptina son casi indistinguibles de aquellos sensibles a ella. Estudios previos in vivo (92) o in vitro (93) sugieren que los microadenomas productores de prolactina son más sensibles a la dopamina que los macroadenomas. Sin embargo, actualmente se piensa que solamente un seguimiento a largo plazo que demuestre la persistencia de la hiperprolactinemia puede sugerir el diagnóstico de resistencia. En algunos pacientes esta resistencia se vio acompañada con crecimiento tumoral a pesar del tratamiento y a este respecto, reportes de casos aislados (94,95) describen pacientes con prolactinomas invasivos a pesar de la bromocriptina. Tales tumores (96) generalmente tienen la apariencia de lactotropos adenomatosos, así que una apariencia histológica begina parece contrastar con un patrón de crecimiento invasivo in vivo. Estos lactotropos adenomatosos de los pacientes resistentes fueron relativamente insensibles a los efectos inhibitorios de la bromocriptina sobre la secreción de prolactina y tales defectos en la inhibición dopaminérgica de la liberación de prolactina fueron encontrados previamente en cultivos de 2 prolactinomas (93,97). Esto sugiere la hipótesis que la resistencia

celular tiene un defecto aislado en sus mecanismos de regulación dopaminérgica. Esta anomalía puede estar localizada a nivel del receptor dopaminérgico D2 o a nivel post-receptor.

Los sitios de unión dopaminérgicos han sido plenamente identificados en las membranas celulares de los prolactinomas. La densidad de estos sitios ligadores varía grandemente entre los mismos adenomas, incluso en algunos estudios se han dividido a los adenomas de acuerdo a la densidad de su receptor dopaminérgico y las diferencias con el grado de inhibición dopaminérgica en la secreción de prolactina y además se ha mencionado que sea un mecanismo implicado en el crecimiento tumoral a pesar del tratamiento. Los receptores dopaminérgicos D2 han mostrado estar acoplados con varios mecanismos de transducción en células lactotropas, este acoplamiento incluye Proteínas G. Se ha observado que los adenomas resistentes a la bromocriptina muestran una disminución en la densidad de los receptores dopaminérgicos D2 y este fenómeno ha sido asociado a un defecto postreceptor, posiblemente a nivel de las proteínas G pero sólo en aquellos pacientes en los cuales el tumor creció a pesar del tratamiento con bromocriptina., sugiriendo que en estos pacientes la terapia con dicha droga es ineficiente.

Otros derivados del ergot han sido utilizados en la hiperprolactinemia tumoral entre ellos se ha utilizado una nueva forma de Bromocriptina, la inyectable (Partodel LAR) que según los reportes muestra realmente pocos efectos secundarios y la inhibición de la secreción de PRL es generalmente a los pocos días a semanas con disminución del tamaño tumoral (98,90). Con respecto a dichos efectos secundarios hay un marcado contraste con la forma oral de la bromocriptina, particularmente a altas dosis. Dado que la eficacia en el tratamiento con bromocriptina oral debe valorarse después de varias semanas de tratamiento,

esto implica una pérdida de tiempo que podría resultar deletéreo en algunos pacientes con macroprolactinomas con defecto en sus campos visuales o que tiene invasión al seno cavernoso. Como un tratamiento agudo en los casos de crecimiento tumoral invasivo esta forma inyectable de la bromocriptina ha demostrado su rápida acción sobre la secreción de prolactina y el volumen tumoral y puede utilizarse por largo tiempo debido a sus pocos efectos secundarios.

Hay entonces una nueva necesidad de drogas dopaminérgicas, con una duración en su acción más prolongada y con pocos efectos colaterales. Se ha desarrollado un nuevo medicamento agonista dopaminérgico: El CV 205-502 que es un medicamento no derivado del ergot con especial actividad a nivel de los receptores D2 y cuyo efecto es suprimir en forma prolongada los niveles de prolactina con pocos efectos secundarios comparado con otros fármacos agonistas dopaminérgicos. Este medicamento ha probado su eficacia en suprimir la secreción de prolactina en pacientes con hiperprolactinemia tumoral o no tumoral (100,101), y también se ha empleado en pacientes con prolactinoma que previamente habían sido tratados ineficazmente con bromocriptina a altas dosis. El CV 205-502 es cerca de 35 a 100 veces más potente que la bromocriptina en reducir los niveles basales de prolactina en ratas (102) y en humanos (103). Por lo que pudiera potencialmente mejorar la resistencia previamente observada con bromocriptina en tales pacientes. El medicamento es una octahydrobenzolquinolina (104), cuyos estudios han mostrado que es capaz de disminuir la concentración de prolactina plasmática por periodos de más de 24 hrs después de la administración de una dosis única en mujeres que tenían hiperprolactinemia con o sin microadenomas (100,101). Por otro lado se ha confirmado su eficacia a dosis única diaria a largo plazo y ha demostrado que tiene un efecto antitumor en algunos pacientes. Aunque la bromocriptina es la droga mayormente utilizada en el tratamiento con

hiperprolactinemia, es necesario dar dosis elevadas de hasta 10 mg en varias tomas al día para normalizar el nivel de prolactina sólo en un 65-75% de los pacientes con macroadenoma (83,105). En cambio el CV 205-502 a dosis única diaria de 136 mcgr/día normaliza la concentración de prolactina en el 73% de los pacientes. Asimismo las observaciones de Gaillard y cols, en sujetos normales (106) demuestran que la respuesta de TSH y LH a sus respectivas hormonas liberadoras no fueron afectadas por el medicamento. Con el CV 205-502 el tiempo de normalización de la prolactina es variable y va desde la 2-24 semanas independientemente del valor inicial de prolactina. También con respecto a la dosis es variable con un rango de 75-300 mcgr, y en una mínima cantidad de pacientes la prolactina ha vuelto a subir al menos después de 6 meses de iniciado el tratamiento con una dosis gradual de hasta 300 mcgr/día y se considera que en esta situación la prolactina pudiera haber sido normalizada con una dosis mayor del medicamento. Se ha demostrado su eficacia en la disminución del tamaño tumoral (107,108) y se ha observado que como con la bromocriptina (107,108), no hay una correlación entre talla de reducción y nivel de prolactina durante el tratamiento, pero esta disminución en el tamaño tumoral es variable en tiempo, con la bromocriptina se requiere en algunos casos de hasta 12 meses incluso hasta 3 años con tratamiento ininterrumpido (107,108). Generalmente al ir corrigiendo la hiperprolactinemia con el CV 205-502, las molestias de libido, potencia y función sexual mejoran, aunque en algunas ocasiones no lo hacen, pues aunque se tenga nivel de prolactina normal puede haber bajo nivel de testosterona que resultaría inexplicable. Una posibilidad a este respecto es que el CV 205-502 puede tener parcialmente inhibida la secreción de LH, aunque en caso de no inhibirla pudiera ser que el medicamento alterara la secreción pulsátil de LH por el tratamiento crónico que no puede ser descartado. Por otro lado el medicamento no modifica la bioquímica sanguínea. Aunque una resistencia falsa a la insulina y una elevación

silenciosa de los lípidos séricos han sido descritos en mujeres con hiperprolactinemia (109,110). La hipertipidemia se ha asociado con la hiperprolactinemia recientemente (111) y se ha sugerido que la prolactina induce hipogonadismo y que esto fuera la causa de la anomalía en los lípidos.

Desde hace aproximadamente 20 años fue que se inició en uso clínico de la bromocriptina, iniciándose tentativamente en pacientes con hiperprolactinemia.

La introducción al mercado de este agente terapéutico marca una nueva era en el manejo de pacientes con enfermedad hipofisaria y alteraciones del Eje hipotálamo-hipófisis-gónada. Este agente y el descubrimiento de la existencia de la prolactina en la salud y la enfermedad ha permitido avances momentáneos que ocurren en nuestro entendimiento en la patología normal y anormal de esta gran área de la Endocrinología y la Reproducción. Muchas experiencias se han dado alrededor del mundo y la droga ha sido probada satisfactoriamente. Sin embargo, a lo largo de los años compuestos alternativos se han investigado con potencial mejoría de la actividad y pocos efectos secundarios. Dentro de las nuevas drogas que se vienen investigando está el CV 205-502 que es extremadamente potente y es altamente efectivo con una sola dosis diaria en comparación con la dosis convencional que se da de bromocriptina que es de 2 a 3 veces al día. De este nuevo medicamento se requieren dosis mucho menores y la mayoría de los trabajos e investigaciones ponen de manifiesto la baja incidencia de efectos secundarios y un grado mayor de aceptación y tolerabilidad.

El efecto inhibitorio de la dopamina sobre la liberación de la secreción hipofisaria de prolactina ha sido clínicamente explotada por el desarrollo de drogas dopaminomiméticas como la bromocriptina que ha sido utilizada para disminuir la elevación patológica del nivel sérico de prolactina, por ejemplo en pacientes con tumores hipofisarios lactotrópicos. Sin embargo se han reportado efectos secundarios indeseables tales como la náusea, vómito e hipotensión al inicio del tratamiento. Más aún, aunque la bromocriptina es un agonista de los receptores

dopaminérgicos de larga acción, el regimen terapéutico requiere de la administración de altas dosis varias veces al día para mantener sostenidamente una inhibición sobre los niveles séricos de prolactina.

Hay evidencia bioquímica y farmacológica que indican la presencia de varias clases de receptores dopaminérgicos. Se han identificado 2 subtipos de receptores dopaminérgicos por Keibian y Calne (112): Los D1 que están vinculados en una vía estimuladora con el adenilato ciclasa y los D2 que se ha demostrado que se hallan vinculados en una vía inhibitoria a la adenilatociclasa (113).

Mientras que los efectos de la bromocriptina pueden ser explicados por su habilidad para estimular los receptores dopaminérgicos D2, no es un agonista D2 específico, ya que actúan como un antagonista de los receptores D1, alfa 1 adrenérgicos y receptores serotoninérgicos.

La elevada potencia dopaminomimética del CV 205-502 se basa en los datos farmacodinámicos de estudios en animales y clínicos que muestran la utilidad de la combinación del segmento sustituido quinolina de las ergolinas con el segmento lineal benzo(g)quinolina del segmento de la apomorfinina en la forma de la octahydrobenzo(g)quinolina, dando lugar al CV 205-502.

Con respecto a las acciones farmacológicas del CV 205-502, se ha encontrado uso en el tratamiento de una variedad de alteraciones fisiopatológicas (114). Siguiendo el éxito de los componentes tales como la bromocriptina en el tratamiento de la hiperprolactinemia, Acromegalia y Parkinson, se han intensificado los esfuerzos por encontrar agonistas dopaminérgicos con efectos secundarios

menores o por lo menos más favorables y que provean una duración más prolongada en su acción.

El CV 205-502 una molécula que es la primera sustancia dopaminomimética desarrollada que no posee una estructura ergot. Sus propiedades dopaminérgicas han sido demostradas por su potente inhibición en procesos dependientes de prolactina. Los estudios de receptores y su unión han mostrado que el CV 205-502 posee claras interacciones como un agonista D2 con potencia agonista débil en receptores D1 y sólo tienen afinidad marginal sobre sitios serotoninérgicos o adrenergicos (115).

En conclusión, los estudios han demostrado que el CV 205-502 tiene fuerza, es bien tolerado y tiene propiedades de acción más larga a la de los agonistas dopaminérgicos, implicando a la hipófisis como su mayor sitio de acción. Los datos también sugieren que este nuevo agonista dopaminérgico que no posee una estructura derivada del ergot, necesita ahora ser probada en situaciones patológicas pudiendo ser efectiva en los casos de resistencia a los derivados del ergot o a intolerancia (116,117) pudiendo ser prescrita a dosis diaria una vez al día (118).

## DESCRIPCION DEL CV 205-502

El CV 205-502 pertenece a una nueva clase de fármacos dopaminérgicos no catecolamínicos, sintetizado por Sandoz Pharma en Basilea, Suiza, es un compuesto rocémico hidroclorado del 1-propil-3alfa-N, dietilsulfamino 6-hidroxi-1,2,2,-4alfa,510 alfa,beta-octa-hidrobenczo(g)quinolina, denominado galénicamente octahidrobenczo(g)quinolina, no derivado de la ergolamina, con peso molecular relativo de 432.3 que ejerce una potente inhibición de la secreción de prolactina, basal e inducida, a través de la estimulación selectiva de los receptores D2.

Sus acciones farmacológicas han sido identificadas tanto en modelos experimentales *in vitro*, así como en animales y en voluntarios, consistiendo principalmente en la reducción de los niveles séricos basales de prolactina y del RNA de prolactina en ratas machos, la inhibición de la implantación en ratas prográvidas, la inhibición de la liberación de prolactina *in vitro* y la supresión de la lactancia en ratas, como modelo para evaluar la inhibición de la hipersecreción de prolactina. Los usos clínicos de este agonista D-R selectivo, adicionales a la inhibición de la prolactina, pueden ser de interés en trastornos neurológicos, tales como la Enfermedad de Parkinson.

Terapéuticamente ha sido evaluado en comparación a bromocriptina en mujeres hiperprolactinémicas, demostrando una acción más temprana y pronunciada, hacia las 8 semanas de tratamiento con dosis diarias de 0.075 mg VO., versus el mismo periodo con dosis divididas en 5 mg/día. Asimismo se estableció el sangrado menstrual en forma regular y desapareció la galactorrea en

la mayoría de los pacientes, con una **significante mayor eficacia mostrada por el CV 205-502**. Por otra parte el perfil de tolerabilidad es **suprimir a los agonistas dopaminérgicos previos, siendo la náusea la reacción adversa más frecuente y con mínima o nula producción de hipotensión arterial**.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION DEL ESTUDIO**

La experiencia obtenida con bromocriptina ha permitido identificar a un grupo de pacientes con hiperprolactinemia tumoral que presentan resistencia a la acción del medicamento o bien existe la posibilidad de escapar al efecto dopaminérgico en el transcurso del tratamiento.

Es importante mencionar que de acuerdo al reporte de varios autores, al decidirse retirar el medicamento por su efecto benéfico, se presenta un rebote de la hiperprolactinemia entre el 60 y 100%.

## **HIPOTESIS Y OBJETIVOS**

La Hipótesis de afirmación que presentamos es que el CV 205-502 representa un excelente medicamento en el tratamiento de pacientes con hiperprolactinemia tumoral refractaria o recidivante al empleo con bromocriptina.

En el presente trabajo pretendemos las siguientes finalidades:

- a) Demostrar la eficacia, tolerancia y seguridad del CV 205-502 en un grupo de pacientes con hiperprolactinemia tumoral resistentes o refractaria al tratamiento con bromocriptina.
- b) Conocer el efecto reductor del tamaño tumoral del medicamento CV 205-502.
- c) Conocer el grado de recidiva clínica y hormonal al suspender el tratamiento con CV 205-502.

## METODOLOGIA

### 1. Diseño del Estudio

Abierto y longitudinal controlado en un grupo en 20 pacientes que sirvieron como su propio control, teniendo una fase de detección y confirmación de diagnóstico, una segunda fase de tratamiento con el activo de investigación durante 6 meses y una tercera fase de seguimiento a 3 meses sin medicamento.

### 2. Medicamento de Investigación

CV 205-502 se presentó en cápsulas de 0.025, 0.050 y 0.075 mg en cajas conteniendo 30 unidades, mismas que fueron suficientes para un mes de tratamiento en cada paciente.

Los pacientes recibieron dosis inicial de 0.025 mg/día antes de dormir, durante 6 meses; sin embargo al mes de iniciado el medicamento se valoró la posibilidad de incrementar la dosis a 0.050 mg/Día, dependiendo de los niveles de prolactina y la tolerancia al medicamento.

### 3. Pacientes

Se estudiarán 20 pacientes con hiperprolactinemia secundaria a tumor hipofisario, quienes no mostraron respuesta terapéutica a la bromocriptina. Se siguieron los siguientes parámetros:

#### a) Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Niveles de prolactina superiores a 50 ng/ml después de un periodo de 4 semanas sin medicamento que modifique directa o indirectamente los niveles de prolactina.
- Confirmación diagnóstica de adenoma hipofisario mediante resonancia magnética con gadolneo.
- Que otorguen su consentimiento informado.

#### b) Criterios de Exclusión:

- Niveles de prolactina por debajo de 50 ng/ml
- No evidencia de tumor hipofisario por resonancia magnética.
- Hiperprolactinemia de origen no tumoral
- Embarazo
- Edad menor de 18 o mayor de 50 años
- Paciente que en el examen físico (Cardiovascular, renal, gastrointestinal o hepático) o bien en los exámenes de laboratorio tuvieron resultados anormales.

-Que no desearon participar voluntariamente en el estudio.

4. Evaluaciones Clínicas

Se valorará clínicamente al paciente cada semana durante el primer mes y después cada mes durante los siguientes seis meses del periodo terapéutico y tres meses más post-tratamiento. Se registró la presencia y/o remisión del cuadro sintomatológico en la clínica de Hipotálamo- Hipófisis en cada sesión.

5. Laboratorio y Gabinete

Todos los pacientes fueron sometidos a exámenes basales y secuenciales de bioquímica hemática y conteo de células sanguíneas, examen general de orina y determinación de prolactina sérica, así como a resonancia magnética craneal, con gadolinio, en la frecuencia estipulada.

		PRIMER MES										Post Tratamiento		
		1º sem	2º sem	3º sem	4º sem	2º mes	3º mes	4º mes	5º mes	6º mes	1º mes	2º mes	3º mes	
EXAMEN CLINICO		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Exámenes de Laboratorio BH, QS, PFH EGO.	Basal 													
PRL Sérica.														
Campimetria	✗									✗				
RM con gadolínico	✓									✓				

## EVALUACION

### PARAMETROS DE VALORACION CLINICA

Galactorrea: 0= Ausente

1= ligera (1-2 gotas a la presión)

2= moderada (moderada secreción a la presión)

3= severa (secreción láctea espontánea)

Resultado del tratamiento:

1= normalización

2= mejoría parcial

3= sin efecto

Cefalalgia y Parálisis Oculomotora:

0= ausente

1= ligera

2= moderada

3= severa

Alteraciones visuales:

0= ausente

1= cuadrantopsia

2= escotomía

3= hemianopsia

a) Eficacia:

La eficacia del CV 205-502 fue valorada de acuerdo a la disminución en las concentraciones plasmáticas de prolactina y a las modificaciones en el tamaño del tumor, así como a la remisión de la sintomatología inherente. Dentro de la eficacia se valoró la recurrencia de la hiperprolactinemia después de tres meses de suspendido el medicamento.

Eficacia:

**Muy buena:** Cuando hubo disminución del tamaño tumoral de un 30 a 50% ó bien normalización de los niveles de prolactina.

**Buena:** Cuando la disminución de prolactina fue más del 50%.

**Moderada:** Cuando la disminución de prolactina fue hasta el 50%

**Pobre:** Cuando la disminución de prolactina fue menor al 50%

b) Tolerancia:

Fue observada de acuerdo al reporte de efectos secundarios los cuales se calificaron como sigue:

**Muy buena:** ausencia de efectos adversos

**Buena** : efectos adversos que no requieren tratamiento

**Moderada:** Efectos adversos que requieren tratamiento

**Pobre** : efectos adversos que requieren la suspensión del tratamiento.

c) Seguridad:

Fue probada mediante un examen clínico de rutina y la verificación de pruebas generales de laboratorio para medir función hepática y renal, realizados en forma basal y comparados con los resultados obtenidos al repetirlos al final del tratamiento. Y cuando finalizó el estudio se realizó también una comparación de los datos clínicos que los pacientes presentaban antes del tratamiento y la evolución de éstos después de 6 meses de tratamiento y durante los 3 meses subsiguientes al mismo ya sin medicamento..

## MATERIAL Y METODO

Se estudió un grupo de 20 pacientes, 16 del sexo femenino y 4 del sexo masculino, cuyas edades variaron de 18 a 37 años ( $x$  26.5  $\pm$  4.93). Las manifestaciones clínicas de los 20 pacientes antes del tratamiento con el agonista dopaminérgico CV 205-502 se resume en el cuadro 1.

Todos los pacientes presentaban hiperprolactinemia en muestras basales de más de 40 ng/ml. Todos los pacientes tuvieron evidencia imagenológica de tumor hipofisiario siendo todos microadenomas, es decir tumoraciones menores de 10 mm de diámetro.

Los pacientes cumplieron los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados anteriormente, obteniéndose el consentimiento por escrito de cada uno de ellos.

Se realizó una Historia Clínica completa, así como examen físico cada semana durante el primer mes y cada mes durante los 6 meses de duración del estudio y posteriormente cada mes durante los 3 meses subsiguientes al mismo. Se realizaron exámenes de laboratorio que incluyeron Biometría Hemática completa, Química sanguínea, Pruebas de función hepática, Uroanálisis, Campimetría y Resonancia Magnética con gadolinio al inicio y al final del estudio. Se determinó la concentración de Prolactina (PRL) sérica al inicio del estudio (muestra basal) y cada mes durante los 6 meses del estudio, así como durante los 3 meses de observación posteriores al mismo, al suspender el agonista dopaminérgico.

La determinación hormonal de prolactina fue medida por RIA con método de doble anticuerpo y el límite superior máximo fue de 20 ng/ml.

La campimetría fue realizada con el perimetro de Goldman y la Resonancia Magnética (RM) con gadolinio con un equipo General Electric MR-Max 0.5 tesla de intensidad magnética.

A cada paciente se le realizó interrogatorio, examen físico y toma de muestra sanguínea para determinación de prolactina sérica cada mes en forma previa a la entrega del medicamento. En cada ocasión se registraban los signos vitales, así como los efectos colaterales referidos por los pacientes, además de la evolución de los trastornos menstruales, de la galactorrea y de la sintomatología que cada uno había referido como positiva al inicio del estudio.

El CV 205-502 (Norprolac, Laboratorios Sandoz) se administró en cápsulas por vía oral a dosis inicial de 0.025 mg, con ajuste de la dosis de acuerdo a la evolución clínica y el nivel de prolactina sérica.

La sintomatología fue valorada como ya anteriormente fue mencionado en los Parámetros de valoración clínica.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Los resultados fueron concentrados en el expediente clínico y evaluados estadísticamente mediante Prueba de Chi cuadrada y T de Student fijando el valor de significancia en  $p < 0.05$ .

**Cuadro 1**

No. de Paciente	Edad/Sexo	Manifestaciones Clínicas	PRL ng/ml Basal	Campimetría	Resonancia Mag.
1	37/F	G1/C3	50	Normal	Ma.
2	32/F	G3/C2	117	"	"
3	28/F	G2/A	238	"	"
4	21/M	--	108	"	"
5	24/F	G2	80	"	"
6	29/F	G1	64	"	"
7	29/F	G2	78	"	"
8	25/F	G3/A	112	"	"
9	28/F	G2	87	"	"
10	22/F	G2/A	321	"	"
11	25/M	G2	49	"	"
12	30/F	G2/C1	88.7	"	"
13	18/F	G1	55	"	"
14	24/F	G1	78.8	"	"
15	31/F	G2/A	83.1	"	"
16	24/F	--	45.3	"	"
17	35/M	C3	137	"	"
18	24/F	--	56.3	"	"
19	30/M	C3	93.1	"	"
20	19/F	G2/C3/CA	61.1	"	"

---

G1= galactorrea leve      A= Amenorrea      C1= Cefalea leve  
 G2= galactorrea moderada      CA= Ciclos      C2= Cefalea moderada  
 G3= galactorrea severa      Anovulatorios      C3= Cefalea severa  
 Ma= micro adenoma

Cuadro No. 2

MANIFESTACIONES CLINICAS DESPUES DEL TRATAMIENTO CON EL CV  
205-502

No. de Paciente	Manifestaciones Clínicas	Observaciones
1	G 0 / C 0	
2	G 1 / C 1	
3	G 1/ Ciclos ovulatorios normales	
4	Ninguna	
5	G 0/ Amenorrea	Embarazo durante el 2o. mes de tratamiento
6	G 0	
7	G 0	
8	G 0/ Amenorrea	Embarazo durante el 4o. mes de tratamiento
9	G 0/ Amenorrea	Embarazo posterior al estudio
10	G 0/ Ciclos ovulatorios normales	
11	G 0	
12	G 0/ C 0	
13	G 0	
14	G 0	
15	G 0/ Ciclos ovulatorios normales	
16	Ninguna	
17	C 1	
18	Ninguna	
19	C 0	
20	G 0/C 1/OP	

G 0 = Galactorrea ausente

C 1 = Cefalea leve

OP = Oligopolimenorrea

Cuadro No. 3

**EVOLUCION DE LA GALACTORREA  
DESPUES DE SEIS MESES DE  
TRATAMIENTO CON EL CV 205-502**

Grado	Pre CV 205-502 No= 20	Evolución	Post CV 205-502 No=20
III	2	1 → I 1 → 0*	0
II	9	8 → 0** 1 → I  →	0***
I	4	4 → 0	2
0	5	5 → 0	18

\* Embarazo durante el 4o. mes de tratamiento.

\*\* Embarazo durante el tratamiento en 1 paciente

\*\*\*Embarazo posterior al estudio

Cuadro No. 4

**EVOLUCION DE LAS ALTERACIONES MENSTRUALES  
DESPUES DE 6 MESES DE TRATAMIENTO CON EL  
CV 205-502**

Tipo de Alteración	Pre CV 205-502 No= 16	Evolución	Post CV 205-502 No= 16
Amenorrea Primaria	0	-----	0
Amenorrea Secundaria	4	1 → * 3 → Cr	1
Opsooligomenorrea	1	Sin cambio	1
Ciclos Regulares	11	1 → ** 10 → Cr	13 → Cr → ***

\* Embarazo durante el 4o. mes de Tratamiento.

\*\* Embarazo durante el 2o. mes de Tratamiento.

\*\*\* Embarazo posterior al estudio.

Cr= Ciclos regulares

Cuadro 5

## VALORACION RADIOLOGICA (RESONANCIA MAGNETICA CON GADOLINIO)

Número de paciente	Localización del tumor	Tamaño Inicial	Tamaño Post-Tratamiento
		mm	mm
1	Intracelular	5 x 5	3 x 4
2	"	5 x 7	5 x 7
3	"	8 x 10	8 x 10
4	"	3 x 2	3 x 2
5	"	8 x 7	? Embarazo
6	"	3 x 5	Curó
7	"	3 x 5	2 x 2
8	"	5 x 7	? Embarazo
9	"	2 x 3	2 x 2
10	"	5 x 5	Curó
11	"	4 x 6	2 x 2
12	"	6 x 5	4 x 3
13	"	3 x 3	Curó
14	"	7 x 3	2 x 3
15	"	3 x 4	Curó
16	"	4 x 4	Curó
17	"	8 x 7	8 x 7
18	"	5 x 3	2 x 2
19	"	6 x 5	4 x 3
20	"	7 x 7	5 x 4
		x 5 x 5.1	3.8 x 3.9

Cuadro No. 6

**HALLAZGOS IMAGENOLÓGICOS  
(EVOLUCIÓN DEL TAMAÑO TUMORAL)**

---

Pre-Tratamiento  
con el CV 205-502

Post-Tratamiento  
con el CV 205-502

---

Microadenomas: 20

4 Sin cambio  
9 Disminución de volumen  
5 Desaparecieron  
2 Se desconoce\*

---

\* No se realizó RM por embarazo.

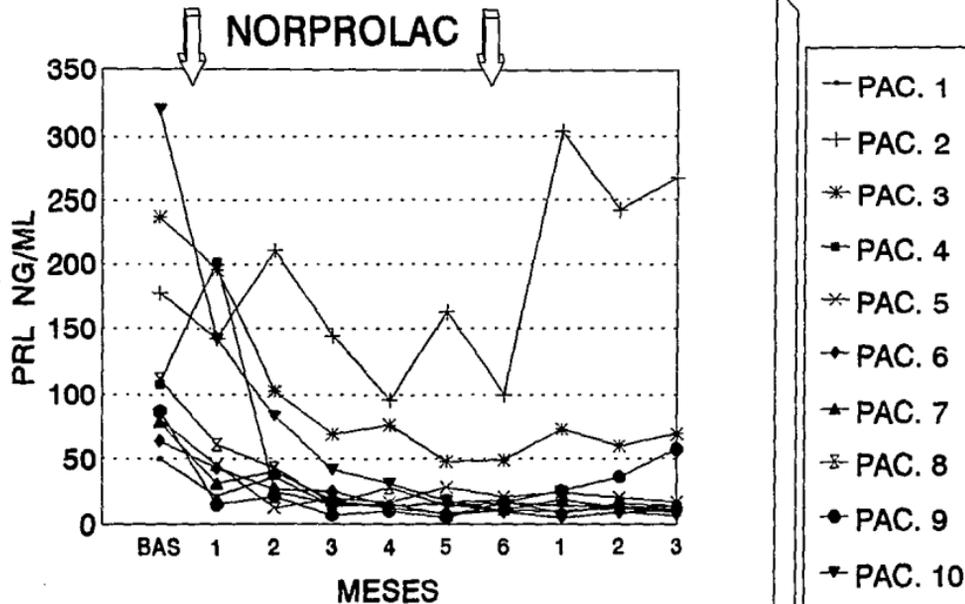
**Cuadro No. 7**

**NIVELES DE PROLACTINA DURANTE Y POSTERIOR AL ESTUDIO**

No. de Pac	PRL BASAL ng/ml	PRL 1er mes	PRL 2o.mes	PRL 3er.mes	PRL 4o.mes	PRL 5o mes	PRL 6o.mes	Post-Tratamiento		
								PRL 1er.mes	PRL 2o.mes	PRL 3er.mes
1	50	21.4	35.9	14.0	16.0	7.4	10.9	10.4	12.3	9.5
2	177	142.1	211	144	96.1	162	100.2	304	242	268
3	238	196	103	69	76	48	49.2	73	60.1	69.3
4	108	202	25	15.7	13.3	18.7	17.9	8.3	15.7	14.3
5	80	45	12	20	16	28	21	24.4	20.2	17.1
6	64	43	26.4	25.2	14.3	15.6	9.3	5.1	9.3	10.8
7	78	31	40	18	12.3	8.3	11.5	18.4	12.2	14.3
8	112	61	43	16	28.5	14.1	16.3	14.1	13.8	11.5
9	87	15	21	6.6	10.2	4.9	17	25.5	38.1	57.4
10	321	142	83	42	31	18	10.1	4.5	9.3	6.6
11	49	29.3	12.5	10.1	18.3	18.3	19.6	35.1	46.4	44.8
12	88.7	41.9	23.2	25.7	18.2	14.5	18.6	48.5	53.9	36.2
13	55	29.2	14.5	10.4	8.5	6.2	9.5	10.3	38.5	43.3
14	78.8	41.5	43.8	21.2	34.3	21.5	19.3	15.9	11.3	10.8
15	83.1	35.6	29.1	33.2	18.3	21.8	20.8	31.7	25.4	39.6
16	45.3	31.4	15.3	17.1	30.5	41.5	33.3	53.6	72.8	76.2
17	137	92.1	43.6	29.4	25.2	30	18.8	65.2	56.9	38.3
18	56.3	42.8	45.2	39.9	42.8	30	12.5	9.8	3.4	5.6
19	93.1	30.7	25.1	28.3	20.2	15.4	11.8	15.3	19.2	40.4
20	61.1	28.3	14.6	9.3	7.2	5.9	3.9	26.8	39.1	41.2
X	103.12	65.06	43.36	29.75	26.86	26.40	21.57	39.99	39.89	42.2
DS±	69.5	45.7	45.7	30.53	22.49	33.94	20.90	65.24	51.06	56.0

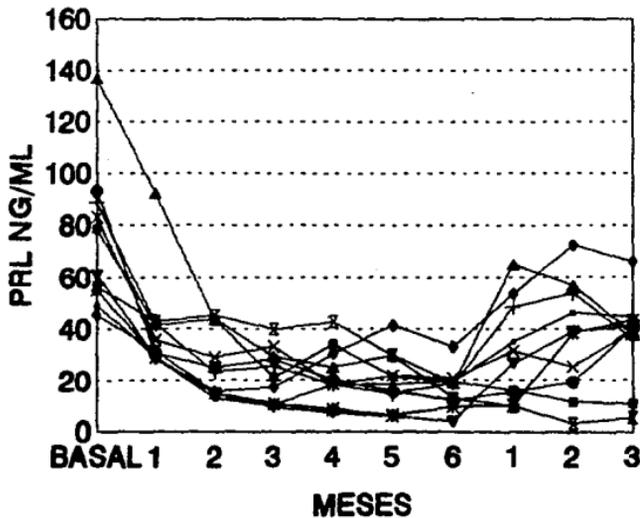
# ESTUDIO NORPROLAC

## VALORES DE PRL EN PACIENTES CON PROLACTINOMA



# ESTUDIO NORPROLAC

VALORES DE PRL EN PACIENTES CON PROLACTINOMA



- PAC. 11
- + PAC. 12
- \* PAC. 13
- ▣ PAC. 14
- × PAC. 15
- ◊ PAC. 16
- ◄ PAC. 17
- ▨ PAC. 18
- ◐ PAC. 19
- ▾ PAC. 20

TABLA 1.

EFICACIA DEL MEDICAMENTO RESPECTO AL NIVEL DE PROLACTINA

Paciente	1er mes	2o mes	3er mes	4o mes	5o mes	6o mes	1er mes	2o mes	3er mes
1	B	M	MB	MB	MB	MB	MB	MB	MB
2	M	P	M	M	M	M	P	P	P
3	M	B	B	B	B	B	B	B	B
4	P	B	MB	MB	MB	MB	MB	MB	MB
5	M	MB	MB	MB	B	B	B	B	MB
6	M	B	B	MB	MB	MB	MB	MB	MB
7	B	M	MB	MB	MB	MB	MB	MB	MB
8	M	B	MB	B	MB	MB	MB	MB	MB
9	MB	B	MB	MB	MB	MB	B	B	M
10	B	B	B	B	MB	MB	MB	MB	MB
11	M	MB	MB	MB	MB	MB	M	M	M
12	B	B	B	MB	MB	MB	M	M	B
13	M	MB	MB	MB	MB	MB	MB	M	M
14	M	M	B	B	B	MB	MB	MB	MB
15	B	B	B	MB	B	MB	B	B	B
16	M	MB	MB	M	M	M	P	P	P
17	M	B	B	B	B	MB	B	B	B
18	M	M	M	M	M	MB	MB	MB	MB
19	B	B	B	B	MB	MB	MB	MB	B
20	B	MB	MB	MB	MB	MB	B	M	M

MB= Muy Buena B= Buena M= Moderada P= Pobre

Tabla 2.

Meses	No. Paciente	No. Pac.	No. Pac.	No. Pac.	Total
1er mes	1	7	11	1	20
2o. mes	5	10	4	1	20
3er mes	10	8	2	0	20
4o. mes	11	6	3	0	20
5o. mes	12	5	3	0	20
6o. mes	16	2	2	0	20
1er mes	10	6	2	2	20
2o. mes	9	5	4	2	20
3er mes	9	5	4	2	20

Muy Buena	Buena	Moderada	Pobre
-----------	-------	----------	-------

Tabla 3.

EFICACIA Y PORCENTAJE DE DISMINUCION EN LA PROLACTINA SERICA

Eficacia	1er mes	2o mes	3er mes	4o mes	5o mes	6o mes	1er mes	2o mes	3er mes
MB	5%	25%	50%	55%	60%	80%	50%	45%	45%
B	35%	50%	40%	30%	25%	10%	30%	25%	25%
M	55%	20%	10%	15%	15%	10%	10%	20%	20%
P	5%	5%	—	—	—	—	10%	10%	10%

MB= Muy buena

B= Buena

M= Moderada

P= Pobre

## RESULTADOS

### I EVOLUCION CLINICA (Cuadro No. 2)

#### a) GALACTORREA (Cuadro No. 3)

De las 15 pacientes que inicialmente presentaron galactorrea, 2 fueron grado III ( 13.3% ), 9 grado II ( 60% ), y 4 grado I ( 26.6% ). Durante los meses que duró el estudio con el agonista dopaminérgico, la evolución de los pacientes fue la siguiente: Uno de los pacientes con galactorrea grado III, disminuyó a grado I y en la otra paciente el síntoma desapareció, cursando con embarazo durante el 4o. mes de tratamiento. De las 9 pacientes con grado II de galactorrea, en una de ellas el síntoma disminuyó a grado I y en 8 desapareció, incluidas una paciente que cursó con embarazo durante el estudio y otra posterior al mismo. Finalmente en cuanto a las pacientes con grado I de galactorrea, ésta desapareció en todas. De este modo tenemos que la galactorrea presentada en 15 pacientes, en 13 desapareció ( 86.6% ) y en 2 disminuyó a grado I ( 13.3% ). Por lo que posterior al estudio con el CV 205-502, 18 pacientes desapareció la galactorrea y en 2 permaneció con grado I.

#### b) ALTERACIONES MENSTRUALES ( Cuadro No. 4 )

De 4 pacientes con amenorrea secundaria al inicio del estudio, se observó que 3 de ellas normalizaron sus ciclos menstruales ( 75% ) y la otra paciente logró embarazo durante el 4o. mes de tratamiento con dosis de 0.075 mg del medicamento. La paciente que previo al estudio presentaba Opsooligomenorrea evolucionó sin cambio durante el estudio y posterior al mismo.

Finalmente de las 11 pacientes con ciclos menstruales normales o regulares previo al estudio, una de ellas presentó amenorrea por logro de embarazo durante el 2o. mes de tratamiento con dosis de 0.050 mg del agonista dopaminérgico y 10 siguieron con ciclos menstruales regulares. Finalmente posterior al tratamiento con el CV 205-502 13 pacientes continuaron con ciclos regulares y una paciente tuvo embarazo posterior al mismo.

## II EVOLUCION IMAGENOLOGICA ( Cuadros No. 5 y 6)

Cuando se realizó estudio inicial de Resonancia Magnética con gadolinio, el hallazgo fue la presencia de 20 microadenomas, todos ellos intraselares, con promedio en el tamaño inicial de 5 X 5.1 mm de diámetro. Al repetir el estudio respectivo a cada paciente, al término del estudio se observó lo siguiente:

Hubo evidencia de efecto sobre el tamaño tumoral, con promedio de 3.8 X 3.9 mm de diámetro. De los 20 pacientes con microadenoma, en 9 se observó una disminución de volumen ( 45% ), en 5 hubo evidencia de desaparición (25% ), 4 permanecieron sin cambio en sus dimensiones ( 20% ) y en 2 pacientes ( 10% ) se desconoce al no realizarse el estudio imagenológico correspondiente por cursar con embarazo.

### III EFECTO SOBRE EL NIVEL DE PROLACTINA SERICA ( Cuadro No. 7)

El nivel de prolactina sérica basal al inicio del estudio se encontraba en promedio en 103.12 +- 69.5 ng/ml y al cabo de 6 meses de tratamiento, el valor disminuyó a 21.57 +- 20.90 ng/ml. Al término del estudio hubo una disminución de la prolactina sérica en los 20 pacientes (100%). 15 de ellos (75%) tuvieron valores normales de prolactina al término del estudio. Al finalizar los 3 meses de observación posteriores a la suspensión del medicamento, se observó que 9 pacientes conservaron niveles de prolactina dentro de límites normales ( < 20 ng/ml ) (45%), siendo el promedio del nivel de prolactina al término de estos 3 meses de observación de 42.2 +-56.8 ng/ml. (Gráficas)

### I V EVALUACION DE EXAMENES GENERALES BIOQUIMICOS Y DE GABINETE.

Cuando se revisaron los estudios bioquímicos realizados en forma basal ( Biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, examen general de orina, así como de gabinete (campimetría), y se compararon con los realizados después del tratamiento por 6 meses con el CV 205-502, no se observó alteración de ningún tipo.

## V EFECTOS SECUNDARIOS DEL MEDICAMENTO

El medicamento en general fue muy bien tolerado por la mayoría de los pacientes (90%), presentando únicamente 2 de ellos ( 10%), náusea leve durante 2-3 días al inicio de la medicación y con remisión espontánea posteriormente.

En el paciente No. 4 hubo también náusea leve, pero acompañada de hipotensión de hasta 80/40, no obstante, no fue necesario suspender la medicación.

## VI EFICACIA, TOLERANCIA Y SEGURIDAD DEL MEDICAMENTO.

En términos de eficacia con respecto a la disminución del tamaño tumoral, resultó Muy buena en 14 de 20 pacientes correspondiendo al 70%, o bien, incluso desapareció en 5 pacientes.

La eficacia con respecto al nivel de prolactina sérica mensualmente durante los 6 meses de duración del estudio y durante los 3 meses siguientes de observación sin medicamento se aprecia en la Tabla No. 1. : Durante el primer mes, únicamente un paciente tuvo una Muy buena eficacia, correspondiendo al 5% del total; 7 pacientes tuvieron eficacia Buena (35%), 11 pacientes con eficacia moderada (55%) y sólo un paciente tuvo eficacia pobre (5%).

Al transcurrir el segundo mes, la eficacia mejoró, es decir, 5 pacientes tuvieron eficacia muy buena (25%); 10 pacientes buena (50%); 4 pacientes eficacia moderada (20%) y un paciente eficacia pobre (5%).

Hacia el tercer mes del estudio siguió mejorando la eficacia: 10 pacientes tuvieron muy buena eficacia (50%); 8 eficacia buena (40%), 2 pacientes moderada (10%) y no se presentó pobre eficacia en ningún paciente.

Durante el cuarto mes, la eficacia siguió mejorando: 11 pacientes muy buena (55%), 6 eficacia buena (30%) y 3 moderada (15%).

En el quinto mes se observó: Muy buena eficacia en 12 pacientes (60%), buena en 5 (25%) y moderada en 3 (15%).

En el sexto y último mes del estudio, los resultados fueron: Eficacia muy buena en 16 pacientes (80%); buena en 2 (10%) y moderada en 2 pacientes (10%).

Finalmente, en los 3 meses de observación los resultados demostraron que durante el primer mes la eficacia fue muy buena en 10 pacientes (50%), buena en 6 (30%), moderada en 2 (10%) y pobre en 2 (10%). En el segundo mes, muy buena en 9 (45%), buena en 5 (25%), moderada en 4 (20%) y pobre siguió en 2 pacientes (10%). En el tercero y último mes de observación hubo una muy buena eficacia en 9 (45%), buena en 5 (25%), moderada en 4 (20%) y pobre persistió en 2 (10%).

Tablas 2 y 3.

Con respecto a la Tolerancia del medicamento, ésta fue Muy buena en prácticamente todos los pacientes, ya que los efectos adversos fueron mínimos y consistieron en náusea leve, de poca importancia y con remisión espontánea sin requerir tratamiento alguno para dicha remisión. El paciente No. 4 aparte de presentar náusea se agregó además hipotensión importante por déficit hormonal

por su patología de base (Pan hipopituitarismo), que no obstante no fue necesario la suspensión del medicamento.

La seguridad que fue un parámetro valorado básicamente mediante la toma de exámenes de laboratorio de control a los 6 meses, nos mostró que el medicamento CV 205 502 es 100% seguro ya que no se detectaron alteraciones o anomalías en dichos exámenes de ningún tipo.

## ANALISIS

Como pudo ser observado el nuevo agonista dopaminérgico CV 205-502 (norprolac) ha probado ser un medicamento de gran utilidad en el tratamiento de la hiperprolactinemia tumoral.

En el presente estudio en el que se estudiaron 20 pacientes con evidencia clínica, bioquímica e imagenológica de Hiperprolactinemia tumoral, el empleo de este nuevo fármaco puso en evidencia la certeza de los objetivos planteados al inicio del estudio.

Como sabemos, el manejo clínico de la hiperprolactinemia tumoral, consiste básicamente en 3 pilares fundamentales como son: La Radioterapia, La Neurocirugía y el Tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos. La Radioterapia puede tomar años antes de ser realmente efectiva y rara vez mejora la normalización de la prolactina, ésta modalidad de tratamiento se reserva generalmente para aquellos casos en los que hay una recurrencia postquirúrgica, aunque su empleo no mejora en forma importante la hiperprolactinemia y puede correr el riesgo de producir Hipopituitarismo.

El tratamiento neuroquirúrgico, usualmente falla en ser curativo y en alrededor del 60 al 100% de los pacientes persisten con elevación del nivel plasmático de prolactina después de la cirugía. De los casos que remiten en su mayoría son microadenomas, pero en general, en un plazo de 5 años se presenta la recidiva. Específicamente para el tratamiento de los microadenomas hay quienes prefieren el abordaje quirúrgico inicial y otros que prefieren el tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos por varios años. Por tanto el manejo de la hiperprolactinemia tumoral sigue siendo un tema de discusión aunque en base a la experiencia obteni-

da al paso de los años, de los adelantos técnicos y del descubrimiento de nuevos agentes dopaminérgicos, es posible que se logre en breve normas de conducta terapéutica específicas.

Hasta antes de que existiera la posibilidad de tratamiento médico para la hiperprolactinemia tumoral, el tratamiento quirúrgico y la radioterapia eran las únicas posibilidades. Con el descubrimiento de la Bromocriptina, se abrió un campo enorme de perspectivas para el tratamiento médico de estos tumores y hoy en día representan un elemento terapéutico de gran valor en el manejo de este tipo de patología.

A su inicio, se dio gran auge al empleo de la bromocriptina, pues aparte de la mejoría clínica que producía, tenía la capacidad de disminuir el tamaño tumoral comprobado en cuanto hubo la posibilidad de estudios radiológicos. Esta grandiosa propiedad de los agonistas dopaminérgicos, parece ser debida a una disminución en la síntesis protéica celular, que actuaría directamente impidiendo la mitosis celular tumoral, que aunque parece ser más importante en los macroadenomas, en los microadenomas no se descarta. A pesar de estas acciones tan importantes, la bromocriptina tiene una duración en su acción relativamente corta, necesitando la administración diaria del medicamento y en varias tomas al día, además de que la terapia con bromocriptina a dosis elevadas incluso, no reduce invariablemente la secreción de prolactina en estos pacientes y el tumor puede seguir creciendo a pesar del tratamiento, por lo que algunos pacientes con prolactinoma resultan ser resistentes a la bromocriptina y se sabe que el porcentaje de esta situación varía entre un 5 a 18%, de acuerdo a las series y un porcentaje muy similar se ha referido para pacientes tratados con otros derivados del ergot. Los mecanismos implicados en esta resistencia no son del todo conocidos.

Otros derivados del ergot han sido utilizados en la hiperprolactinemia tumoral, sin embargo los efectos secundarios que persisten, las dosis altas de su empleo, etc han creado la necesidad de buscar nuevos agonistas dopaminérgicos que mejoren los ya existentes. Es entonces que se ha desarrollado el nuevo agente CV 205-502, que no es derivado del ergot, con duración en su acción más prolongada y con mínimos efectos colaterales, empleándose para corregir la hiperprolactinemia tumoral o no tumoral y se ha empleado también en pacientes resistentes a la bromocriptina con muy buenos resultados.

En el caso particular de este estudio, con respecto a la evolución clínica de los pacientes fue evidente una disminución dramática de la galactorrea en 15 pacientes que la presentaban, desapareciendo en 13 y disminuyendo en 2. Incluyéndose 2 pacientes que lograron embarazarse durante el estudio. De este modo posterior al tratamiento 18 pacientes permanecieron sin galactorrea, incluida una paciente que logró embarazo al término del estudio y 2 pacientes disminuyeron la galactorrea a grado I lo que representa un efecto bastante satisfactorio. (Cuadro 3).

Con respecto a las alteraciones menstruales hubo normalización en sus ciclos en el 75% de las pacientes que presentaron amenorrea secundaria. Una de ellas logró embarazo durante el 4o. mes de tratamiento. De las 11 pacientes con ciclos regulares una logró embarazo durante el 2o. mes de tratamiento y otra más después del mismo. Al término del estudio 13 pacientes continuaron con ciclos menstruales regulares. Cifra importante si se toma en cuenta que eran 16 pacientes del sexo femenino. (Cuadro No. 4).

Como se menciona en la literatura, la galactorrea es una alteración que se detecta en menos de la mitad de los pacientes con prolactinoma y es menos común en hombres que en mujeres, así en nuestro estudio, de los 20 pacientes, 15 presenta-

ron galactorrea y de estos que la presentaron sólo un paciente fue del sexo masculino. Como sabemos el síndrome hiperprolactinéxico se acompaña en la mayoría de los casos de síntomas clínicos relacionados con la esfera reproductiva y caracterizados por la presencia de alteraciones de la función ovárica (amenorrea). A este respecto la hiperprolactinemia tumoral representa la causa más común de infertilidad de origen neuroendócrino en la mujer, en la que la elevación de la prolactina circulante produce un aumento del tono dopaminérgico a nivel hipotalámico ocasionando inhibición de la actividad de las neuronas que sintetizan la Gn-RH (51-54) y de este modo la administración de fármacos con actividad dopaminérgica que inhiban la secreción hipofisaria de prolactina como el CV 205-502, conduce a la restauración de la síntesis y liberación de GnRH hipotalámico y en la mayoría de los casos, a la reiniciación de la función hormonal y reproductiva del ovario. Sin embargo las alteraciones en la función ovárica pueden variar desde la presencia de ciclos ovulatorios normales hasta la inhibición completa de la función hormonal y gametogénica del ovario.

Como en nuestro estudio, en la cual 11 pacientes presentaban ciclos menstruales regulares, una opsooligomenorrea y 4 con amenorrea secundaria. Con alfracción del eje hipotálamo-hipófisis-gónada por la hiperprolactinemia, por lo que el uso del CV 205-502 normalizó los ciclos menstruales en la mayoría de las pacientes (75%), con logro de embarazo finalmente de 3 pacientes, 2 durante el estudio y una más posterior al mismo.

Por otro lado el rol de los mecanismos dopaminérgicos en la regulación de la liberación de gonadotropinas es controvertido. La Dopamina y los agentes dopaminérgicos han sido reportados de tener efectos estimulatorios (119,120), inhibitorios (121,122) y ningún efecto (123). sobre la secreción de gonadotro-

pinas. Y en el caso concreto de nuestro CV 205-502 sabemos que no afecta el nivel basal de gonadotropinas y esto es importante de tener en cuenta para el tratamiento de pacientes con falla en la función sexual.

Esta mejoría clínica va a la par con la que se reporta en la literatura por ejemplo Vance y cols estudian a 26 mujeres con hiperprolactinemia (101), con una dosis única diaria de CV 205-502 durante 12 semanas, todas las pacientes con disfunción gonadal, algunas con amenorrea u oligomenorrea y 15 con galactorrea. La dosis inicial fue de 0.05 mg aumentándose en caso necesario, llegando a dosis máxima de 0.09 mg. 24 pacientes completaron el estudio y 2 discontinuaron el tratamiento por efectos secundarios. 30 mujeres (54%) lograron ciclos menstruales normales y 12 (80%) tuvieron disminución e incluso desaparición de la galactorrea, obviamente con disminución en la concentración plasmática de prolactina en grados variables en todas las pacientes. Los efectos secundarios fueron al inicio de la terapia e incluyeron náusea, cefalea y fatiga.

Volviendo a nuestro estudio, con respecto al efecto del medicamento sobre el nivel de prolactina sérica, tenemos que resultó sumamente eficaz en cuanto a su disminución, pues se observó una disminución gradual de la prolactina sérica en los 20 pacientes (100%), llegando 15 de ellos al término del estudio con normoprolactinemia. Esto compagina muy bien con el hecho de que los agonistas dopaminérgicos inhiben la secreción hipofisiaria de prolactina. Al término del estudio 9 pacientes (45%) siguieron con niveles de prolactina normales. Con un ligero aumento en los otros 6 pacientes. Esto representa una buena alternativa terapéutica ya que cerca de la mitad de los pacientes después de terminado el estudio continuaron con normoprolactinemia y pudiera resultar interesante el seguimiento de estos pacientes a largo plazo.

Con respecto a la disminución del tamaño tumoral fue evidente esta situación al corroborarse con estudio imagenológico de control en casi la mitad de los pacientes (45%) y desaparición completa en 5, permaneciendo sin cambio 4 pacientes.

Siguiendo la capacidad de disminución del tamaño tumoral de otros agonistas dopaminérgicos, el CV 205-502 lo demostró prácticamente en 14 pacientes, 5 de ellos con remisión completa del tumor. Se ha observado que al igual que la bromocriptina no hay una correlación entre porcentaje de disminución y nivel de prolactina durante el tratamiento (107-108), pero esta disminución en el tamaño tumoral es variable en tiempo, en el caso particular de nuestro estudio habría que saber si tal vez siguiendo el tratamiento en forma continua por varias semanas o meses más tal vez, habría remisión de la tumoración. Esto podría realizarse en estudios a largo plazo donde se observara esta conjetura. No obstante, debemos entender también que en aquellos casos en los que no hubo una disminución del tamaño tumoral, puede ser debido a que existe la posibilidad de que entre los pacientes con prolactinoma hay una subpoblación insensible al tratamiento con agonistas dopaminérgicos y que posiblemente necesiten otra alternativa terapéutica.

Estos mismos resultados van acorde con lo publicado, es decir, el CV 205-502, disminuye el nivel de prolactina sérica, con efecto antitumor en algunos pacientes como lo demuestra el estudio de Serri y cols (124), en los que estudiaron 15 pacientes con hiperprolactinemia tumoral durante 6-12 meses, donde fue evidente una disminución en la prolactina basal plasmática en todos los pacientes, en 5 de 6 mujeres y en 6 de 9 hombres, teniendo como tiempo promedio de duración para la normalización de la prolactina, 10.7 semanas. De los 9 pacientes con evidencia

imagenológica de prolactinoma, hubo efecto antitumor del medicamento en 6 de ellos.

En nuestro caso, el CV 205-502 disminuyó la prolactina sérica en todos los pacientes, aunque el grado de supresión fue variable, estos resultados son similares a los reportados en la literatura y pueden reflejar diferencias biológicas inherentes a los mismos pacientes, a la duración de la terapia y a la dosis utilizada, con respecto a ésta última en nuestro estudio la dosis del medicamento fue variable con un rango de 0.025 a 0.075 mg siendo la respuesta variable por lo que sugiere que la dosis óptima del medicamento tiene que ser individualizada en cada uno de los pacientes.

Con respecto a la tolerancia del medicamento, ésta resultó ser muy buena en la mayoría de los pacientes, pues los efectos secundarios que se suscitaron fueron mínimos y consistieron básicamente en náusea leve al inicio de la terapia que remitió espontáneamente. El paciente No. 4 merece una consideración especial, pues en él, al inicio de la terapia se observó que cursó con náusea leve, acompañada de hipotensión importante (TA 80/40), sin embargo, esta situación fue atribuida al panhipopituitarismo con el que cursa, recibiendo tratamiento hormonal de sustitución específico y en este caso precisó el ajuste del corticoide (prednisona), con remisión completa de la sintomatología, no siendo necesario la suspensión del agonista dopaminérgico. Esta tolerancia tan importante en los pacientes consideramos fue debida a la ingesta de alimento ingerido simultáneamente con el fármaco, además el inicio con una dosis baja y el aumento de la dosis en caso necesario fue lento y considerando sobre todo que esta excelente tolerancia puede ser una característica intrínseca del medicamento. Aunque la incidencia de efectos secundarios del medicamento reportados en pacien

tes hiperprolactinémicos varían considerablemente, en 2 estudios doble ciego controlados (100, 125) fue bien tolerado y más tarde en un estudio doble ciego CV 205-502 vs Bromocriptina ( 126), teniendo los pacientes historia de intolerancia a la bromocriptina teniendo pocos o ningún problema de tolerancia con el CV 205-502.

La seguridad que confiere el medicamento es sumamente buena, no observando al término del estudio o posterior a él elementos o alguna situación que hagan pensar lo contrario.

## **CONCLUSIONES**

Podemos concluir que el agonista dopaminérgico CV 205-502 (Norprolac) es un medicamento con acción agonista dopaminérgica capaz de disminuir los niveles de prolactina sérica, restaurando la función gonadal, con una sola dosis diaria, con duración en su actividad más prolongada que la bromocriptina, que representa una muy buena alternativa en el tratamiento de la hiperprolactinemia tumoral por sus efectos de disminuir el tamaño tumoral, con una muy buena eficacia, ser muy bien tolerado con muy buena seguridad y con mínimos efectos secundarios.

## BIBLIOGRAFIA

1. Striker P, Gruter F. Action due lobe antérieur de l'hypophyse sur la montée lactéuse. CR Soc Biol 1928; 99:1978-80.
2. Hwang P, Guyda H, et al. Purification of human prolactin. J Biol Chem 1971;247:1955-8.
3. Lewis UJ, et al. Human prolactin: isolation and some properties. Biochem Biophys Res Commun 1971; 44:1169-76.
4. Frants AG, et al. Studies on prolactin man. Recent Prog Horm Res 1972;28:527-90.
5. Nicoll CS, et al. Structural features of prolactins and growth hormones that can be related to their biological properties. Endocr Rev 1986;7:169-203.
6. Hwang P, et al. A radioimmunoassay for human prolactin. Proc Natl Acad Sci USA 1971, 68:1902-6.
7. Frohman LA. Diseases of the anterior pituitary. In: Felig IP. Endocrinology and metabolism. New York: Mc Graw Hill. 1987.:151-231.
8. Shome B , et al. Human pituitary prolactin (hPRL): the entire linear aminoacid sequence. J Clin Endocrinol Metabol. 1977;45:112-5.

9. Trifaró JM. et al. Common mechanisms of hormone secretion. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1977;17:27-47.
10. Maurer RA, et al. Cell-free synthesis of a large translation product of prolactin messenger RNA. *J. Biol Chem* 1976;251:2801-7.
11. Maurer RA, et al. Partial amino acid sequence of rat pre-prolactin. *Biochem J.* 1977;161:189-92.
12. Synha YN. Prolactin variants. *TEM* 1992;3\*100-6.
13. Lewis YJ, et al. Glycosylated ovine prolactin. *Proc Natl Acad Sci USA.*1984;81:385-9.
14. Lewis UJ, et al. Glycosylated human prolactin. *Endocrinology.*1985;116:359-63.
15. Markoff E, et al. Glycosylated and non glycosylated prolactin in serum during pregnancy. *J. Clin Endocrinol Metab* 1988;67:519-23.
16. Markoff E. et al. Glycosylated prolactin is a major circulating variant in human serum. *J Clin Endocrinol Metabol* 1987;65:1102-6.
17. McCoshen J. et al. Comparisons of glycosylated and nonglycosylated amniotic fluid prolactins in normal second-and-third-trimester pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:81-5

18. Larrea F, et al. Prolactin size variants during pregnancy in woman with ovulatory hyperprolactinemia: characterization by isoelectric focusing and lectin affinity chromatography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;44:91-100.
19. Niall HD, et al. Sequences of pituitary and placental lactogenic and growth hormones: evolution from a primordial peptide by gene reduplication. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68:866-9.
20. Cooke NE, et al. Human prolactin: cDNA structural analysis and evolutionary comparisons. *J Biol Chem* 1981;256:4007-16.
21. Owerbach D, et al. The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science* 1981;212:813-6.
22. Kim KE, et al. Functional analysis of the interaction of a tissue-specific factor with an upstream enhancer element of the rat prolactin gene. *Mol Endocrinol* 1988;2:1374-81.
23. Pasteels JL, et al. Secretion of prolactin par l'hypophyse in culture tissu. *CR Acad Sci* 1961;253:2140.
24. Talwalker PK, et al. In vitro inhibition of pituitary prolactin synthesis and release by hypothalamic extracts. *Am J Physiol* 1963;205:213-8.
25. Van Maanen JH, et al. Induction of pseudopregnancy in rats following local depletion of monoamines in the medial eminence of the hypothalamus. *Neuroendocrinology* 1968;3:177-86.

26. MacLeod RM, et al. Inhibition of prolactin secretion by dopamine and piribedil (ET-495). In: Pecile A, Amsterdam: Escerpta Medica 1976:443-53.
27. Labrie F, et al. The adenohipophyseal dopamine receptor: specificity and modulation of its activity by estradiol In: Robyn C. Progress in prolactin physiology and pathology. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press 1978: 121-35.
28. Maurer RA, et al. Transcriptional regulation of the prolactin gene by ergocriptine and cyclic AMP. Nature 1981; 294:94-7.
29. Reichlin S. Neuroendocrinology. In: Wilson JD. Williams' textbook of endocrinology. 7th ed. Phyladephia: Saunders, 1988:568-613.
30. Elsholtz HP et al. Two different cis-active elements transfer the transcriptional effects of both EGF and phorbol esters. Science 1986; 234:1152-7.
31. Frank S, et al. Hyperprolactinemia. J Clin Endocrinol Metab 1983;12:641-68.
32. Barton AC, et al. Autoradiographic identification of prolactin binding sites ins rat median eminence. Neuroendocrinology 1989;49:649-53.
33. Yamamoto N, et al. Effects of estrogen on prolactin mRNA in the rat pituitary. Neuroendocrinology 1986;42:494-7.
34. Stanley HF, et al. Prolactin messenger ribonucleic acid levels in the normal and hypogonadal mouse pituitary gland. Endocrinology 1986;119:2422-6.

35. Waterman ML, et al. A single domain of the estrogen receptor confers deoxyribonucleic acid binding and transcriptional activation of the rat prolactin gene. *Mol Endocrinol* 1988;2:14-21.
36. Jordan VC, et al. Regulation of prolactin synthesis in vitro by estrogenic and antiestrogenic derivatives of estradiol and estrone. *Endocrinology* 1989; 124:1717-26.
37. Shull JD, et al. Estrogen regulation of prolactin gene transcription in vivo: paradoxical effects of 17beta-estradiol dose. *Endocrinology* 1989;124:179-85.
38. Benker G, et al. Control of prolactin secretion. *Klin Wochenschr* 1990;68:1157-67.
39. Zarate A. et al. Endocrine aspects of lactation and postpartum infertility. *J Steroid Biochem* 1987;27:1023-8.
40. Clarks IJ. Pulsatility of reproductive hormones: physiological basics and clinical implications. *Bailleres Clin Endocrinol Metab* 1987;1-21.
41. Veldhuis JD, et al. Operating characteristics of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in men: circadian, ultradian, and pulsatile release of prolactin and its temporal coupling with luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:116-23.
42. Kovatz K, et al. Morphology of adenohypophyseal cells and pituitary adenomas. In: Imura H. *The pituitary gland*. New York: Raven Press, 1985:25-55.

43. Melmed S, et al. Pituitary tumors secreting growth hormone and prolactin. *Ann Int Med* 1986;105:238-53.
44. Herman V, et al. Clonal origin of human pituitary tumors and evidence for transforming activity. In: Melmed S. *Molecular and clinical advances in pituitary disorders*. Massachusetts: Blackwell Scientific Publications, 1991:247-52.
45. Powers CA. Elevated glandula kalikrein in estrogen-induced pituitary tumors. *Endocrinology* 1987;429-31.
46. Clements JA, et al. Estrogen regulation of kalikrein gene expression in the rat anterior pituitary. *Endocrinology* 1986;119:268-73.
47. Alolio B, et al. Size heterogeneity of immunoreactive prolactin in patients with prolactinoma. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987; 114:475-82.
48. Schlechte J. et al. Prolactin secreting pituitary tumors in amenorrheic women: a comprehensive study. *Endocr Rev* 1980; 1: 295-308.
49. Tolstoi LG. Hyperprolactinemia in nonpregnant women due to pituitary tumors. *Life Sci* 1986; 38: 1981-9.
50. Pérez Palacios G, et al. An endocrine approach for the treatment of the infertile women. In: Negro-Villar. *Andrology and human reproduction*. Serono Symposia Publications. New York:Raven Press, 1988:261-75.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

51. Quigley ME, et al. Effects of a dopamine antagonists on the release of gonadotropin and prolactin in normal women and women with hyperprolactinemic anovulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979. 48:718-20.
52. Ho KY, et al. Enhanced hypothalamic inhibition of LH, TSH and GH release in patients with pathological hyperprolactinemia. *Acta Endocrinol* 1985; 108:289-96.
53. Quigley ME, et al. Evidence of increased dopaminergic inhibition of thyroid-stimulating hormone in hyperprolactinemic patients with pituitary microadenoma. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137:653-5.
54. Cook, CB. et al. Naloxone increases the frequency of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia. *J. Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1099-105.
55. Reame NE, et al. Pulsatile gonadotropine secretion in women with hypothalamic amenorrhea: evidence that reduced frequency of gonadotropin-releasing hormone secretion is the mechanism of persistent anovulation. *J. Clin Endocrinol Metab* 1985;61:851-8.
56. Sander SE. et al. Abnormal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea: response to bromocriptine. *J. Clin Endocrinol Metab* 1984;56:941-8.
57. Vance ML. et al.. Bromocriptine. *Ann Intern Med* 1984;100:78-91.

58. Larrea F. et al. Further evidence that big big prolactin is preferentially secreted in women with hyperprolactinemia and normal ovarian function. *Fert Steril* 1985;44:25-30.
59. Meites J. Biological functions of PRL. In: Hoshino K. PRL gene family and its receptors. Amsterdam; Elsevier, 1988:123-30.
60. Whittaker PG, et al. Maintained fertility in a patient with hyperprolactinemia due to big big prolactin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53:863-6.
61. Larrea F. et al. Familial occurrence of big big prolactin as the predominant immunoreactive human prolactin species in blood. *Fert Steril* 1987; 47:956-63.
62. Andino NA, et al. Chromatographic pattern of circulating prolactin in ovulatory hyperprolactinemia. *Fert Steril* 1985; 44:600-5.
63. Larrea F. et al. Heterogeneity of serum prolactin throughout the menstrual cycle and pregnancy in hyperprolactinemic women with normal ovarian function. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1989;68:982-7.
64. Larrea. F. et al. Reproduction, growth and development. Serono Symposia Publications. New York: Raven Press, 1991;427-35.
65. Heffner LJ. et al. A glycosylated prolactin species covalently bound to immunoglobulins in human amniotic fluid. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;165:299-305.

66. Postel-Vinay MC, et al. Identification of prolactin and growth hormone binding proteins in rabbit milk. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:6687-90.
67. Sinha YN, et al. Structural and immunologic evidence for a small molecular weight ("21 K") variant of prolactin. *Endocrinology* 1988;123:1364-70.
68. Lewis UJ. et al. Biological properties of the 20 K dalton variant of human growth hormone: a review, *Endocrinol Jpn* 1987;34 (suppl 1):73-85.
69. Sinha YN. et al. Identification and partial characterization of a 25 K protein structurally similar to prolactin. *Proc Soc Exp Biol Med* 1985;178:505-14.
70. Mitra I A novel "cleaved prolactin" in the rat pituitary. I. Biosynthesis, characterization and regulatory control. *Biochem Biophys Res Commun* 1980;95:1750-9.
71. Ferrara N, et al. The 16 K fragment of prolactin specifically inhibits basal of fibroblast growth factor stimulated growth of capillary endothelial cells. *Endocrinology* 1991;896-900.
72. Oetting WS, et al. Phosphorylation of prolactin. *J Biol Chem* 1986;261:1649-52.
73. Sinha YN, et al. Structural variants of prolactin: Amsterdam:Elsevier, 1986:399-412.

74. Hohli R, et al. Are sheep and buffalo prolactins sulfated? *Biochem Res Commun* 1987;149:515-22.
75. Kelly PA. et al. The prolactin receptor. In:Conn PM. The receptor. Ondon:Academic Press, 1986;355-91.
76. Boutin JM et al. Cloning and expression of the rat PRL receptor, a member of the GH/PRL receptor gene family. *Cell* 1988; 53:69-77.
77. Kelly PA, et al. Different forms of the prolactin receptor. *TEM* 1992;3:54-9.
78. Kelly PA, et al. The prolactin/growth hormone receptor family. *Endocr Rev* 1991;12:235-51.
79. Vance, ML., et al. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1987. 16:731-53.
80. Crosignani, PG et al. Treatment of hyperprolactinemic states with different drugs: a study with bromocriptine, metyergoline and lisuride. *Fertil Steril.* 1982. 37, 61-67.
81. Spark, RF., et al. Bromocriptine reduces pituitary tumor size and hipersecretion. 1982. *JAMA.* 247:311-6.
82. Thoner, MO., et al. Rapid regression of pituitary prolactinomas during bromocriptine treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980. 51:438-45.

83. Molitch ME, et al., Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1985. 60:698-705.
84. Ceonin MJ, et al. Spiperone binding to human anterior pituitaries and pituitary adenomas secreting prolactin, growth hormone and adrenocorticotropin. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1980, 50: 387-91.
85. Bression D, et al., Dopaminergic receptor in human prolactin-secreting adenomas: a quantitative study. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1980; 51: 1037-43.
86. Was JAH, et al., Bromocriptine in management of large pituitary tumors. *Br Med J.* 1982; 284:1908-11.
87. Thoner MO, et al., Bromocriptine treatment of hyperprolactinemic hypogonadism. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1978. 88 (suppl): 131-46.
88. Werder, KV, et al., Treatment of patients with prolactinomas. *J. Endocrinol Invest.* 1978; 1: 47-59.
89. Crosignani, PG., et al. Treatment of hyperprolactinemic states with different drugs: a study with bromocriptine methergoline and lisuride. *Fertil Steril.* 1982; 37: 61
- 90 Valdéz, L; Fanghanel G.: Estudio doble ciego comparativo de Bromocriptina oral vs LAR de depósito en pacientes con prolactinoma. *Rev. Invest. Clin. (México).*

91. Thorner MO., et al. A broad spectrum of prolactin supression by bromocriptine levels after acute and chronic administration of bromocriptine. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1980; 50: 1026-33.
92. Serri. O. et al. Differential effects of a low dose dopamine infusion on prolactin secretion in normal and hyperprolactinemic subjects. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1983; 56: 255-9.
93. Spada A, ert al. In vitro studies on prolactin release and adenylate cidase activity in human prolactin secretion pituitary adenomas. Different sensitivity of macro and microadenomas to dopamine and vasoactive intestinal polypeptide. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1983; 56:1-10.
94. Martin NA, et al. Cerebellar metastatism from a prolactinoma during treatment with bromocriptine. *J Neurosurg.* 1981; 55: 615-9.
95. Cohen DL., et al. Anticranial metastasis from a PRL secreting pituitary tumor. *Clin Endocrinol (oxf.).* 1983; 18: 259-62.
96. Hassoun J. , et al. Bromocriptine effects on cultivated human prolactin-producing pituitary adenomas : in vitro studies. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1985; 61:686-92.
97. Tallo D, et al. Adrenergic and dopaminergic modulation of growth hormone and prolactin secretion in normal and tumor bearing human pituitaries in monolayer culture. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 1981; 53: 1278-84.

98. Fanghanel, G et al. A double blind study to assess the Tolerability, safety and efficacy of Parlodel LAR 50 mg vs Parlodel administered orally in patients with Hyperprolactinemia. Clin. Research en prensa.
99. Beckers Albert, et al. Treatment of macroprolactinomas with the Long-Acting and repetible form of bromocriptine: A new report on 29 casos. J. Clin Endocrinol Metab. 75(1):275-80.
100. Rasmussen, C et al. CV 205-502: A new long-acting drug for inhibition of prolactin hypersecretion. Clin Endocrinol Metab. 1987. 26, 321-26.
101. Vance ML, et al. CV 205-502 treatment of hyperprolactinemia. J. Clin Endocrinol Metab. 1989; 68: 336-9.
102. Gaillard RC, et al. A novel Octahydrobenzo(g)quinoline, CV 205-502, with potent dopamine agonist properties. In. Molinatti, GM et al. eds. Endocrinology. Amsterdam: Elsevier; 1985; 305-8.
103. Gaillar et al. Hormonal effects of CV 205-502, a novel octahydrobenzo(g)quinoline with potent long acting dopamine agonist properties. Life Sci. 1988; 43: 1355-62.
104. Nordmann, R. et al. Drug design of CV 205-502. In: CV 205-502: 1st International round table conference. 1990. 5-9.
105. Liuzzi A, et al. Low doses of dopamine agonists in the long-term treatment of macroprolactinomas. N Engl J Med. 1985; 313: 656-9.

106. Gaillard RC, et al. Specific effect of CV 205-502, a potent nonergot dopamine function test. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1988; 68:329-35.
107. Molitch, N. E. et al. Bromocriptina as primary therapy for prolactin secreting macroadenomas: Results of a prospective multicenter study. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1985; 60:698-705.
108. Liuzzi, A, et al. Low doses of dopamine agonists in the long term treatment of macroprolactinomas. *N England J. Med.* 1985; 313:656-9.
109. Polkonen, E. et al. Serum lipids postheparin plasma lipase activities and glucose tolerance in patients with prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1982; 16:383-90.
110. Serri, O. et al. Decreased sensitivity to insulin in women with macroprolactinomas. *Fertil Steril.* 1986; 45:572-4.
111. Oppenheim, DS. et al. Elevated serum lipids in hypogonadal men with and without hyperprolactinemia. *Ann Intern Med.* 1989; 111:288-92.
112. Kezarian, J. W. et al. Multiple receptors for dopamine. *Nature.* 277: 93-96. 1979.
113. Giannatasio, G. et al. Dopamine, inhibited adenylate cyclase in female rat adenohypophysis. *Life Sci.* 1981. 28:1605-92.

114. Vance, M.L. et al. Bromocriptine. *Ann Intern Med.* 1984. 100, 78-91.
115. Closse, A. et al. In vivo labeling of brain dopamine D2 receptors using the high affinity specific D2 agonists CV 205-502. *J.M. Brain Res.* 1988. 403, 123-132.
116. Grossman, A. et al. Comparison of the clinical activity of mesulergine and Pergolide in the treatment of hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 22;611-616.
117. Ahmet, S.R., et al. Discordant responses of prolactinoma to two different dopamine agonists. *Clin Endocrinol (Oxf).* 24, 421-26.
118. Gaillard, R. C. et al. CV 205-502, a new long-acting drug for the treatment of hyperprolactinemia. First conference International on Brain and female reproductive function. Capri, May 25-30. Parthenon Publishing (Suppl I), 91-93.
119. Rotsztein, et al. Stimulation by dopamine of LH-RH release from the mediobasal hypothalamus in male rats. *Endocrinology.* 1977; 101:1475.
120. Fuxe K, et al. Influence of central catecholamines on LH-RH containing pathways. *Clin Obstet Gynecol.* 1978;5:251.
121. Lachelin GGL, et al. The inhibitory effect of dopamine agonist on LH release in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977;44:728.
122. Huseman CA, et al. Mechanism of dopaminergic suppression of gonadotropin secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 209.
123. Polansky S, et al. The effect of L-dopa and clomiphene citrate on peripheral levels of luteinising hormone releasing factor. *Obstet Gynecol.* 1975;48:79.

124. Serri, O, et al. Long term treatment with CV 205-502 in patients with prolactin-secreting pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71(3):682-87.

125. Rasmussen C, et al. Long term-treatment with a new non ergot long acting dopamine agonist, CV 205-502, in women with hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988;29:271-9.

126. Homburg R et al. A double blind study comparing a new non ergot, long-acting dopamine agonist, CV 205-502, with bromocriptine in women with hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990;32:565-71.

•