

11213

20

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios Superiores



**Curso de Especialización en Endocrinología
y Nutriología.**

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MEDICO "LA RAZA"

I. M. S. S.

**EVOLUCION DE PROLACTINOMAS Y SINDROME
QUIASMATICO BAJO LA ADMINISTRACION CRONICA
DE BROMOERGOCRIPTINA.**

TESIS PROFESIONAL

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA**

P R E S E N T A:

DR. JAIME MATUTE SCHOTBORGH

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

2002



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 esta 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.

AGRADECIMIENTO

Al Doctor David González Bárcena, a la Doctora Patricia Pérez S. y al Doctor Fernando Mendoza Morfín, por sus invaluable orientaciones, sin las cuales no hubiera sido posible realizar este trabajo. A los demás médicos de base del Departamento de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza". IMSS México DF.

Igualmente a los Departamentos de Medicina Nuclear, Radiología y Oftalmología del Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza" por su valiosa colaboración.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A Lucy ,

A Jaime Eduardo,

Carlos Javier y

Carmen Lucía

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

I N D I C E

| | |
|----------------------------|----|
| Introducción | 1 |
| Planteamiento del Problema | 5 |
| Hipótesis de Trabajo | 6 |
| Objetivo | 7 |
| Material y Métodos | 8 |
| Resultados | 11 |
| Discusión | 17 |
| Conclusiones | 21 |

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1

EVOLUCION DEL SINDROME QUIASMATICO SECUNDARIO
A PROLACTINOMAS BAJO LA ADMINISTRACION CRONICA
DE BROMOERGOCRIPTINA

INTRODUCCION

Antecedentes Científicos:

En los últimos diez años se ha notado un incremento considerable en el número de casos de prolactinoma diagnosticados. No sabemos si esto se debe a los adelantos científicos y tecnológicos logrados o a un aumento real en la frecuencia de casos, pero indudablemente lo mencionado en primer lugar debe ser una razón contributoria para este hecho. Este aumento vertical en el número de casos ha hecho que hoy en día sea de primordial importancia definir el tratamiento de los adenomas hipofisarios productores de prolactina (prolactinomas) y de las consecuencias clínicas que conllevan.

Tradicionalmente las formas de tratamiento más utilizadas han sido la hipofisectomía o adenomectomía quirúrgicas por vías transcraneana o transesfenoidal (1) y en segundo lugar la radioterapia; pero ninguno de los dos métodos garantiza un regreso a la normalidad de las funciones endocrinas del paciente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

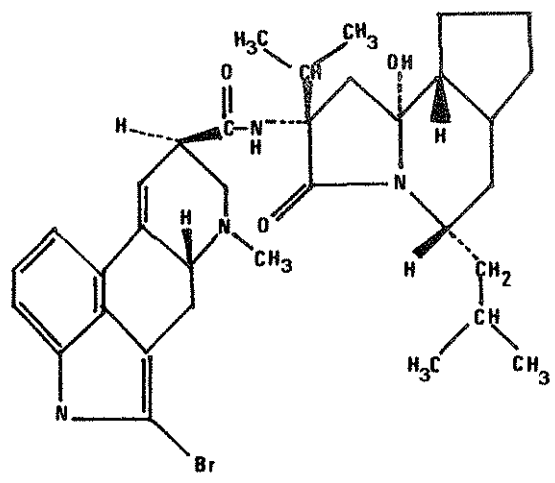
En la última década ha venido tomando cada vez mayor -- auge el manejo de estos pacientes con bromoergocriptina, un derivado del ergot de acción prolongada, con efectos dopaminérgicos, que ha dado resultados muy satisfactorios en la -- mayoría de los casos produciendo disminución de la hiperprolactinemia y de las consecuencias clínicas y bioquímicas que esta conlleva. Estos compuestos poseen efectos agonistas de la dopamina y actúan principalmente estimulando receptores-- de este neurotransmisor en el sistema nervioso central y en la célula hipofisiaria productora de prolactina, disminuyendo consecuentemente la secreción de esta hormona. También se ha demostrado que disminuye la secreción de norepinefrina a nivel central y periférico (2), lo que explica su acción hipotensora. La bromoergocriptina además carece de las acciones uterotómicas, vasculares y alucinógenas de otros compuestos del mismo grupo. Su fórmula estructural se esquematiza en la figura 1.

Desde el inicio de la década de los 70's se han hecho -- numerosas publicaciones acerca de la reducción del tamaño de tumores hipofisarios en animales de experimentación, con -- administración de derivados del ergot (3) y recientemente se han publicado diversos trabajos que demuestran la reducción-- tanto radiológica como clínica, en humanos, de tumores hipofisarios productores de prolactina (4,5,6,7,8,9,10), lo -- mismo que en algunos acromegálicos, disminuyendo también la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BROMOERGOCRIPTINA

(fórmula estructural-)



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

fig. 1

secreción de hormona del crecimiento (4) y en casos de síndrome de Nelson o enfermedad de Cushing con reducción de la producción de ACTH, pero sin mencionar reducción del tamaño del tumor en estos últimos. (11)

Según la mayoría de los trabajos, la reducción del tamaño del tumor en prolactinomas tratados con bromoergocriptina se produce después de trece semanas de tratamiento o más, pero hay casos reportados de reducción del volumen del tumor en períodos tan breves como dos semanas. (6)

La hiperprolactinemia es abatida en casi todos los casos independientemente de si hay o no reducción del tamaño del tumor (12,13) y se menciona también la restauración de la respuesta alterada de prolactina a la estimulación con TRH, hormona liberadora de TSH, que algunos autores relacionan estructuralmente con el factor liberador de hormona del crecimiento (14), después de la iniciación del tratamiento con bromoergocriptina, con mejoría clínica dramática de los pacientes a los pocos días de tratamiento. (15,16)

No se ha determinado aún el valor de las diferentes pruebas dinámicas de estimulación e inhibición de la secreción de prolactina en la evaluación integral del curso clínico de estos tumores. Se sabe que el TRH y la Metoclopramida son estimuladores de la secreción de prolactina en el hombre; esta úl

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

tima, un derivado de la procaimamida, ha probado ser un potente estimulador de prolactina y algunos resultados sugieren - que en tumores hipofisarios la respuesta a este fármaco está disminuida (16) y proponen que esto se debe a la pérdida de - receptores en las células tumorales. Han sido de mucha utilidad con este fin la evaluación periódica de los campos visuales, el seguimiento radiológico o tomográfico de la silla turca y del cráneo y la determinación de los niveles séricos de prolactina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante la investigación efectuada en el Departamento - de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro - Médico La Raza, en pacientes hiperprolactinémicos, se detec - tó que de un total de 160, había 23 individuos con manifesta - ciones claras de síndrome quiasmático secundario a adenoma hipofisario (15.6%).

Estos pacientes fueron sometidos a terapia crónica con - bromoergocriptina como una alternativa en el manejo de esta pa - tología.

HIPOTESIS DE TRABAJO

La bromoergocriptina produce reducción del tamaño de tumores hipofisarios productores de prolactina (prolactinomas) con abatimiento de la concentración sérica de esta hormona , restauración de las funciones endocrinas alteradas y mejoría del síndrome quiasmático secundario al tumor.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVO

Estudiar la respuesta de prolactinomas a la administración crónica de bromoergocriptina evaluando la evolución del síndrome quiasmático y del tamaño de la hipófisis por medio de los cambios radiológicos. Al mismo tiempo valorar la respuesta de esta glándula liberando prolactina ante estímulos diferentes y la modificación de estas respuestas con la terapia mencionada.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS

Fueron estudiados 23 pacientes (11 hombres y 12 mujeres) con síndrome quiasmático e hiperprolactinemia, cuyas edades fluctuaron entre los 23 y 59 años de edad. La edad promedio de los hombres fue de 43.3 años y la de las mujeres de 31.6. En dos de las mujeres se detectó embarazo después de iniciado el tratamiento (1 semana y 4 semanas después); en los dos casos la edad gestacional era de 13 semanas al hacerse el diagnóstico.

Previo consentimiento de cada paciente se efectuaron los siguientes estudios:

1. Campimetría, perimetría y fondo de ojo en el Departamento de Oftalmología de esta Unidad para evaluar el grado inicial de compromiso quiasmático.
2. Tomografía limeal y tomografía axial computarizada de la silla turca (primera generación) para determinar el grado del tumor hipofisario según la clasificación de Vezzina (19).
3. Determinación basal de prolactina y grado de respuesta de la hipófisis a :
 - a. Prueba de estimulación con Metoclopramida : Los pacien

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

tes se internaron desde el día previo al estudio, fueron mantenidos en ayuno desde las 22 horas de la noche anterior y ca
malizados entre las 8 y 9 horas la mañana del estudio, com ca
téter intravenoso (Mimsset No. 19) y solución salina isotónica para permeabilizar la vena.

Previa toma de dos muestras basales con intervalo de 15 minutos entre ellas, recibieron 2.5 mg. de metoclopramida em "bolo" intravenoso y se obtuvieron muestras de sangre cada 15 minutos hasta las 2 horas y posteriormente cada 30 minutos - hasta las 3 horas.

b. Prueba de inhibición con bromoergocriptina: 24 horas - después de la prueba anterior, con los pacientes en condiciones iguales a las ya expresadas, previa toma de las dos muestras basales, se administró 2.5 mg. de bromoergocriptina (parlodol, Sandoz) vía oral en el tiempo 0. Posteriormente se tomaron muestras cada hora hasta las 6 horas y cada 3 horas hasta las 12 horas.

En las dos pruebas, las muestras fueron centrifugadas y se separó el suero, manteniéndolo en congelación hasta la determinación de prolactina por radioinmunoanálisis, por el método de separación por doble anticuerpo (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, California) (17). Se tomaron como normales los valores ya establecidos en nuestro departamento (18).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Una vez efectuadas las pruebas dinámicas, se continuó con la administración continua de bromoergocriptina a dosis que fluctuaron entre 2.5 y 10 mgrs. modificables de acuerdo al grado de tolerancia y a la evolución del paciente.

Los pacientes se citaron una semana después a la consulta externa con nueva campimetría para descartar progresión del tumor y probable necesidad de tratamiento quirúrgico. Se hizo un seguimiento más estricto en los casos más severos practicando campimetría cada semana. Posteriormente fueron evaluados cada mes o antes, según la severidad del caso y se repitió la tomografía lineal o computarizada de silla turca y las pruebas dinámicas, en períodos variables entre 1 y 3 meses después de iniciado el tratamiento. No se hizo evaluación radiológica en las pacientes a quienes se diagnosticó embarazo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Pruebas Dinámicas.

Los pacientes fueron clasificados en dos grupos:

Grupo A: doce mujeres

Grupo B: once hombres

Prueba de estimulación con Metoclopramida

Grupo A: En la prueba pretratamiento se observaron basales de prolactina entre 13.5 y 56 mamogramos/ml con promedio (\bar{x}) de 23.3 mg/ml y S.E.M. de ± 4.53 . La máxima respuesta al estímulo fue a los 30 minutos en que se observó un rango de 8-245 con \bar{x} de 95.9 mg/ml y S.E.M. de ± 28.6 . Al término de la prueba, en el minuto 180, los valores fueron de 19-98, con \bar{x} de 55.58 y S.E.M. de ± 10.84 . (Tabla No. 1). De las gráficas de este grupo se excluyeron las dos pacientes embarazadas y otra paciente que tuvo valores basales muy elevados de prolactina.

Dos meses después de iniciado el tratamiento se efectuó nueva estimulación con metoclopramida bajo las mismas condiciones del estudio previo obteniéndose los siguientes resultados: las cifras basales de prolactina en un rango de 4-21 con \bar{x} de 15.95 mg/ml y S.E.M. de ± 2.8 . La máxima respuesta se observó a los 15 minutos obteniéndose cifras entre 7.7 y -

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

131 con \bar{x} de 47.8 y S.E.M. de \pm 15.9. En el minuto 180 , los valores estuvieron entre 8.4-41, con \bar{x} de 16.6 y S.E.M. de \pm 5.32. (Tabla No. 1)(Figura No.2)

Grupo B: Los niveles basales en la prueba pretratamiento variaron entre 3.9-25, con \bar{x} de 14.98 ng/ml. y S.E.M. de \pm 2.43 . La respuesta máxima se observó a los 120 minutos, con rango de 9.6-30, \bar{x} de 18.37 mg/ml. y S.E.M. de \pm 2.62. De las gráficas de este grupo se excluyó un paciente que tenía cifras basales muy elevadas .

Dos meses más tarde , en la prueba posttratamiento, se observaron niveles basales entre 1.7-12 mg/ml, con \bar{x} de 6.11- S.E.M. de \pm 1.86 , no se observó respuesta a la estimulación y al minuto 180, la prolactina estaba en el rango de 0.5-5.9 con \bar{x} de 4.35 mg/ml. y S.E.M. de \pm 1.7. (Tabla No. 2)(fig.3)

La respuesta que se obtuvo en las pacientes embarazadas fue la siguiente: una de ellas tuvo prolactina basal de 27 ng/ml en la prueba pretratamiento, con respuesta máxima a los 45 minutos hasta 67 ng/ml y en la prueba posttratamiento, basal de 20 ng/ml y elevación hasta 56 ng/ml a los 60 minutos. La otra paciente con basal de 40 ng/ml, no tuvo ninguna respuesta a la estimulación en la prueba inicial. En el momento de la prueba posttratamiento se observaron basales de 110 mg/ml y máxima respuesta a los 90 minutos con 199 ng/ml .(fig.4)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las cifras de prolactina de los otros dos pacientes excluidos de las gráficas se muestran en la tabla No. 5

Prueba de inhibición con bromoergocriptina

Grupo A: En la prueba pretratamiento se obtuvieron cifras basales entre 6 y 94 ng/ml, con promedio de 31.85 y S.E.M. de ± 9.74 . La máxima inhibición se observó a las 5 horas de administrar los 2.5 mgr de bromoergocriptina, con cifras en un rango entre 3-32 ng/ml, \bar{x} : 10.9 y S.E.M. de ± 3.14 . A las 12 horas se mantiene la inhibición con cifras de 1-36, \bar{x} de 11.65 ng/ml, S.E.M. de ± 4.21 . (Tabla No. 3)

La prueba efectuada dos meses después de iniciado el tratamiento mostró cifras basales entre 4.4 y 69, \bar{x} : 28.1 ng/ml y S.E.M. de ± 8.1 . A las cinco horas se obtuvieron valores entre 4.7-32 con \bar{x} de 12.02 y S.E.M. de ± 6.0 y a las 12 horas entre 4.4 y 38, con \bar{x} : 18.4 ng/ml, con S.E.M. de ± 4.82 . (Tabla No. 3) (fig. 5).

Grupo B: las cifras basales en la prueba inicial fueron de 8.6-44, \bar{x} : 21.47 ng/ml y S.E.M. de ± 3.33 , con mayor inhibición a las 4 horas cuando se obtuvieron valores de 2 a 12.4 ng/ml con \bar{x} de 5.59 y S.E.M. de ± 1.31 . Las cifras a las 12 horas fueron de 3 a 23.3 con \bar{x} de 8.2 y S.E.M. de ± 2.30 .

En la prueba posttratamiento, obtuvimos basales entre 2.8-8 ng/ml, \bar{x} : 7.4 y S.E.M. 1.74. No se notó inhibición signifi

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

cativa con la administración de 2.5 mgr de bromoergocriptina.
(fig.6.) (Tabla no. 4)

Los resultados de la prueba de bromoergocriptina en las
pacientes embarazadas, están consignados en la figura No. 7.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

| GRUPO A: ESTIMULACION CON METOCLOPRAMIDA | | | |
|------------------------------------------|------------|------------|-------------|
| | Basal | 30' | 180' |
| PRETRAT. | ng/ml. | | |
| Rango | 13.5-56 | 8-245 | 19-98 |
| \bar{x} | 23.3 | 95.9 | 55.58 |
| S.E.M. | \pm 4.53 | \pm 28.6 | \pm 10.84 |
| POSTTRAT. | Basal | 15' | 180' |
| Rango | 4-21 | 7.7-131 | 8.4-41 |
| \bar{x} | 15.95 | 47.8 | 16.6 |
| S.E.M. | \pm 2.8 | \pm 15.9 | \pm 5.32 |

Tabla No. 1

| GRUPO B: ESTIMULACION CON METOCLOPRAMIDA | | | |
|------------------------------------------|------------|--------|------------|
| | Basal | 120' | 180' |
| PRETRAT. | ng/ml | | |
| Rango | 3.9-25 | 9.6-30 | 9-28 |
| \bar{x} | 14.98 | 18.37 | 19.48 |
| S.E.M. | \pm 2.43 | 2.62 | \pm 2.68 |
| POSTTRAT. | -- | -- | -- |
| Rango | 1.7-12 | -- | 0-5.9 |
| \bar{x} | 6.11 | -- | 4.35 |
| S.E.M. | 1.86 | -- | \pm 1.7 |

Tabla No. 2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SINDROME QUIASMATICO

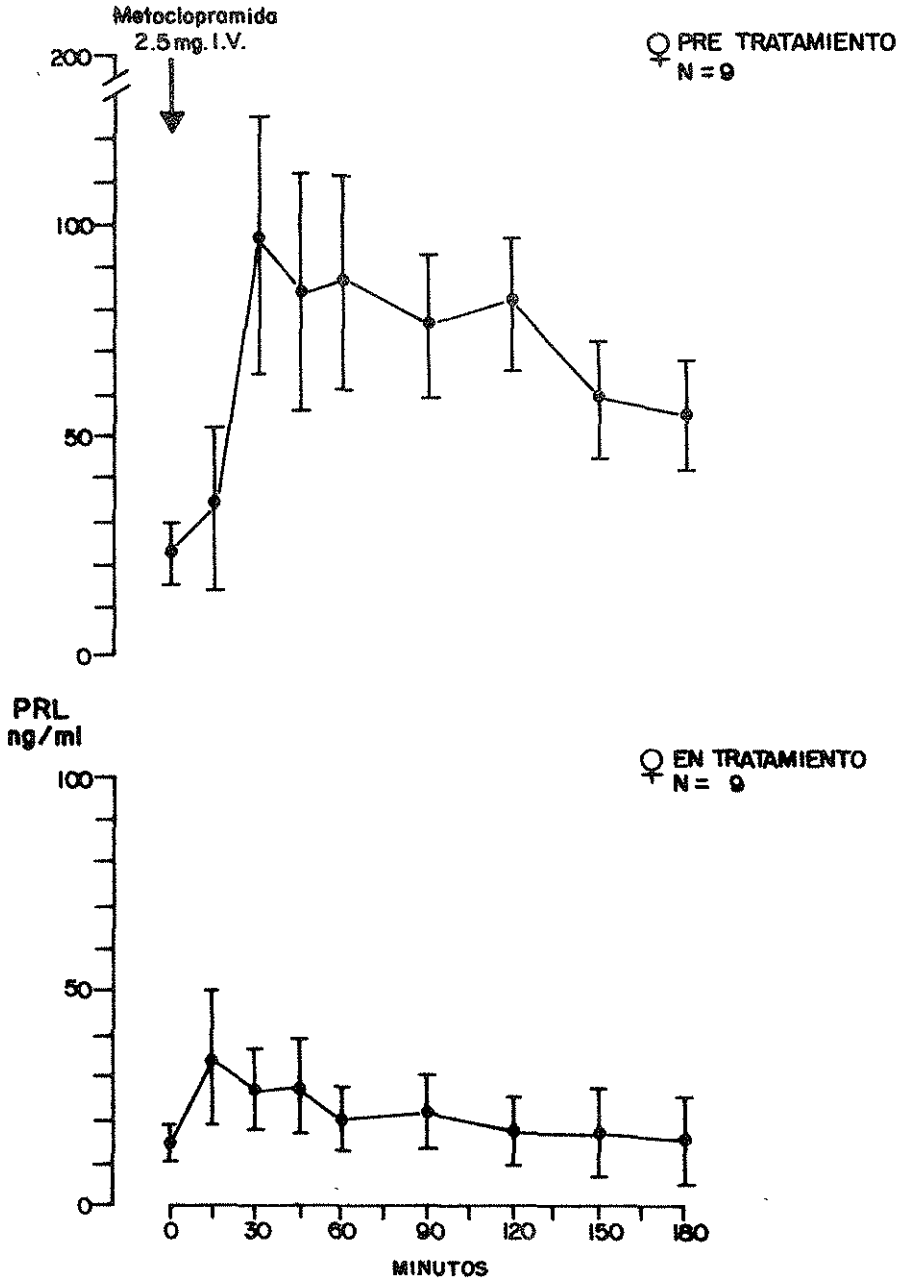


Fig 2

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

SINDROME QUIASMATICO

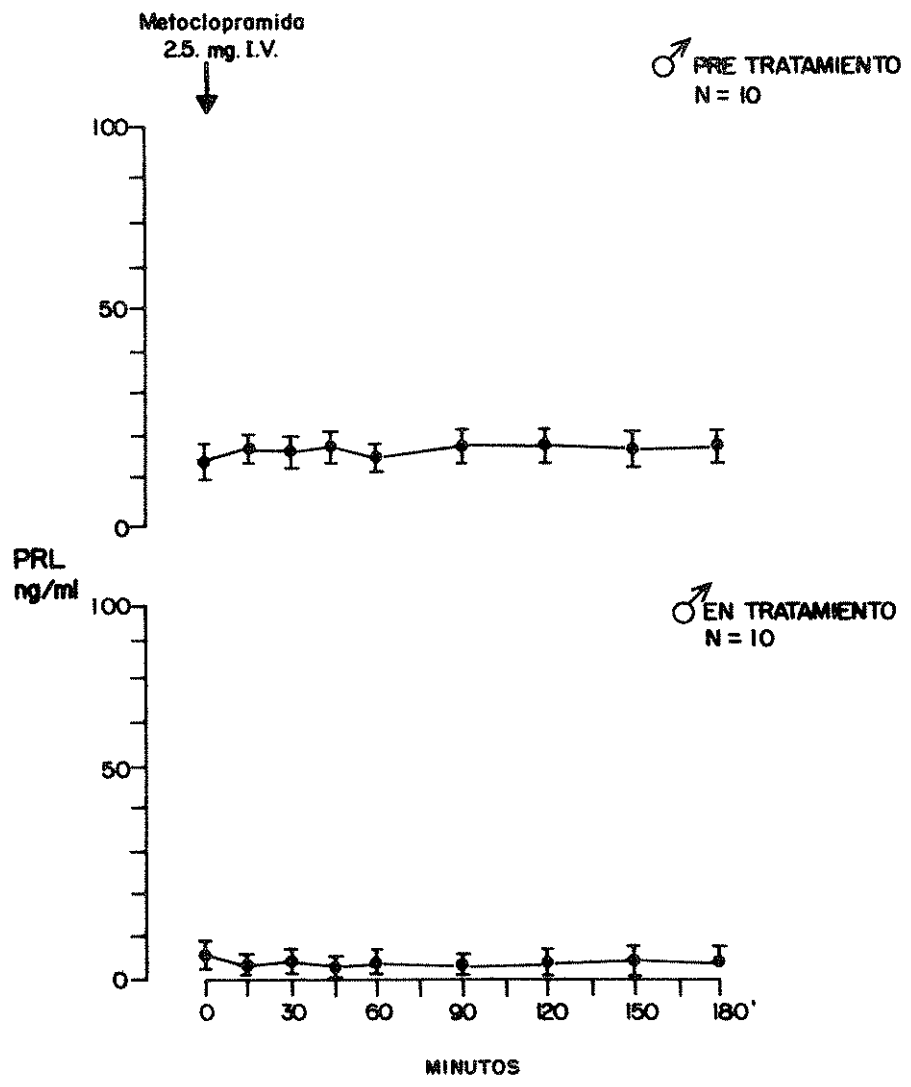


Fig 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SINDROME QUIASMATICO (EMBARAZO)

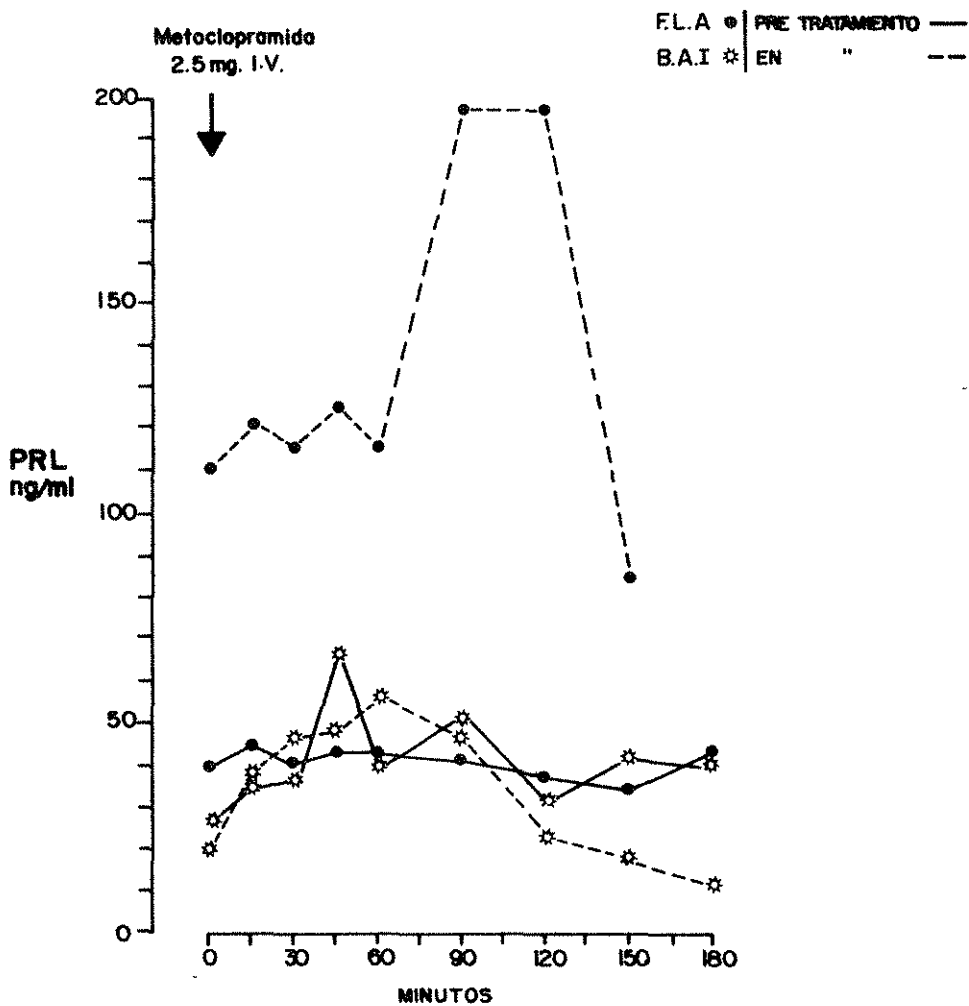


Fig. 4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

| GRUPO A: INHIBICION CON BROMOERGOCRIPTINA | | | |
|-------------------------------------------|------------|------------|------------|
| | Basal | 5horas | 12horas |
| PRETRAT. | ng/ml | | |
| Rango | 6-94 | 3-32 | 1-36 |
| \bar{x} | 31.85 | 10.9 | 11.65 |
| S.E.M. | ± 9.74 | ± 3.14 | ± 4.21 |
| POSTTRAT. | | | |
| Rango | 4.4-69 | 4.7-32 | 4.4-38 |
| \bar{x} | 28.1 | 12.02 | 18.4 |
| S.E.M. | ± 8.1 | ± 6.0 | ± 5.82 |

Tabla No. 3

| GRUPO B: INHIBICION CON BRÓMOERGOCRIPTINA | | | |
|-------------------------------------------|------------|------------|------------|
| | Basal | 4horas | 12horas |
| PRETRAT. | mg/ml | | |
| Rango | 8.6-44 | 2-12.4 | 3-23.3 |
| \bar{x} | 21.47 | 5.59 | 8.2 |
| S.E.M. | ± 3.33 | ± 1.31 | ± 2.30 |
| POSTTRAT. | | | |
| Rango | 2.8-8 | 2.6-5.6 | 0.5-5 |
| \bar{x} | 7.4 | 3.56 | 3.42 |
| S.E.M. | ± 1.74 | ± 0.25 | ± 0.54 |

Tabla No. 4

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

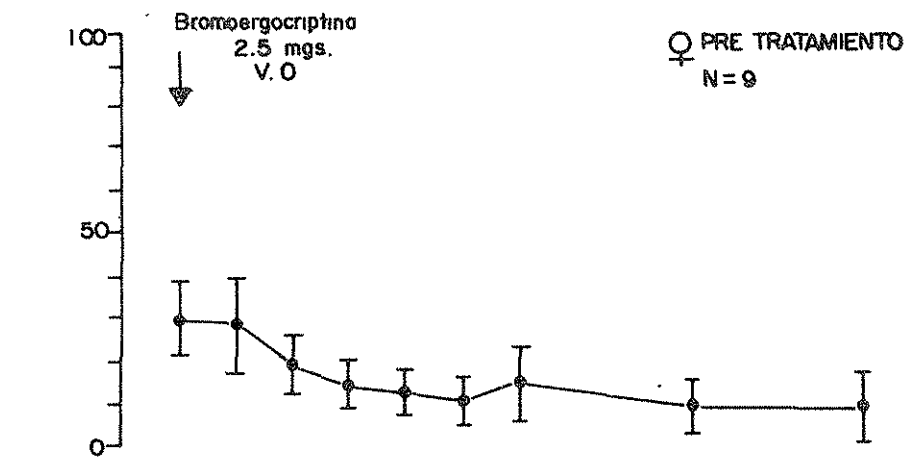
VALORES DE PROLACTINA EN LOS PACIENTES NO INCLUIDOS
EN LAS GRAFICAS (mg/ml.)

| | | Metoclopramida | | | Bromoergocriptina | | |
|-----------------------|---------|-----------------|------------------|---------|-------------------|------------------|--|
| Pacientes | Tiem po | Pretrata miento | Posttrata miento | Tiem po | Pretrata miento | Posttrata miento | |
| R.S.M. 30 años | 0 | 223 | 38.1 | 0 | 241 | 45 | |
| | 30' | 192 | 46.5 | 1h | 203 | 27 | |
| | 60' | 206 | 56 | 2h | 203 | 16 | |
| | 90' | 183 | 48 | 4h | 178 | 9.2 | |
| | 120' | 215 | 42 | 6h | 136 | 17 | |
| | 150' | 221 | 42 | 9h | 114 | 17 | |
| | 180' | 211 | - | 12h | 101 | 18.5 | |
| G.C.L. 27 años | 0 | 444 | 15.6 | 0 | 573 | 13 | |
| | 30' | 465 | 14 | 1h | 380 | 7 | |
| | 60' | 373 | 19.4 | 2h | 400 | 7 | |
| | 90' | 433 | 19.3 | 4h | 290 | 7 | |
| | 120' | 427 | 6.7 | 6h | 189 | 9 | |
| | 150' | 429 | 20 | 9h | 143 | 7 | |
| | 180' | 451 | 18.7 | 12h | 136 | 7 | |

Tabla No. 5

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SINDROME QUIASMATICO



PRL
ng/ml

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

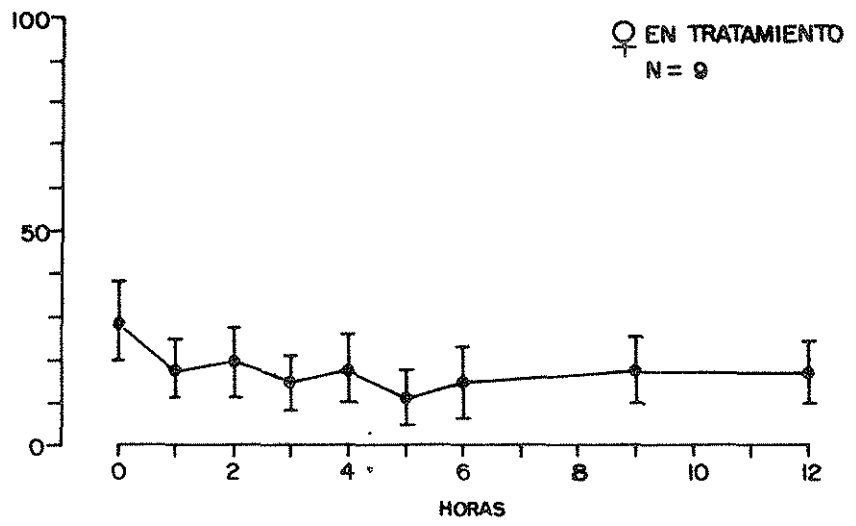


Fig. 5

SINDROME QUIASMATICO

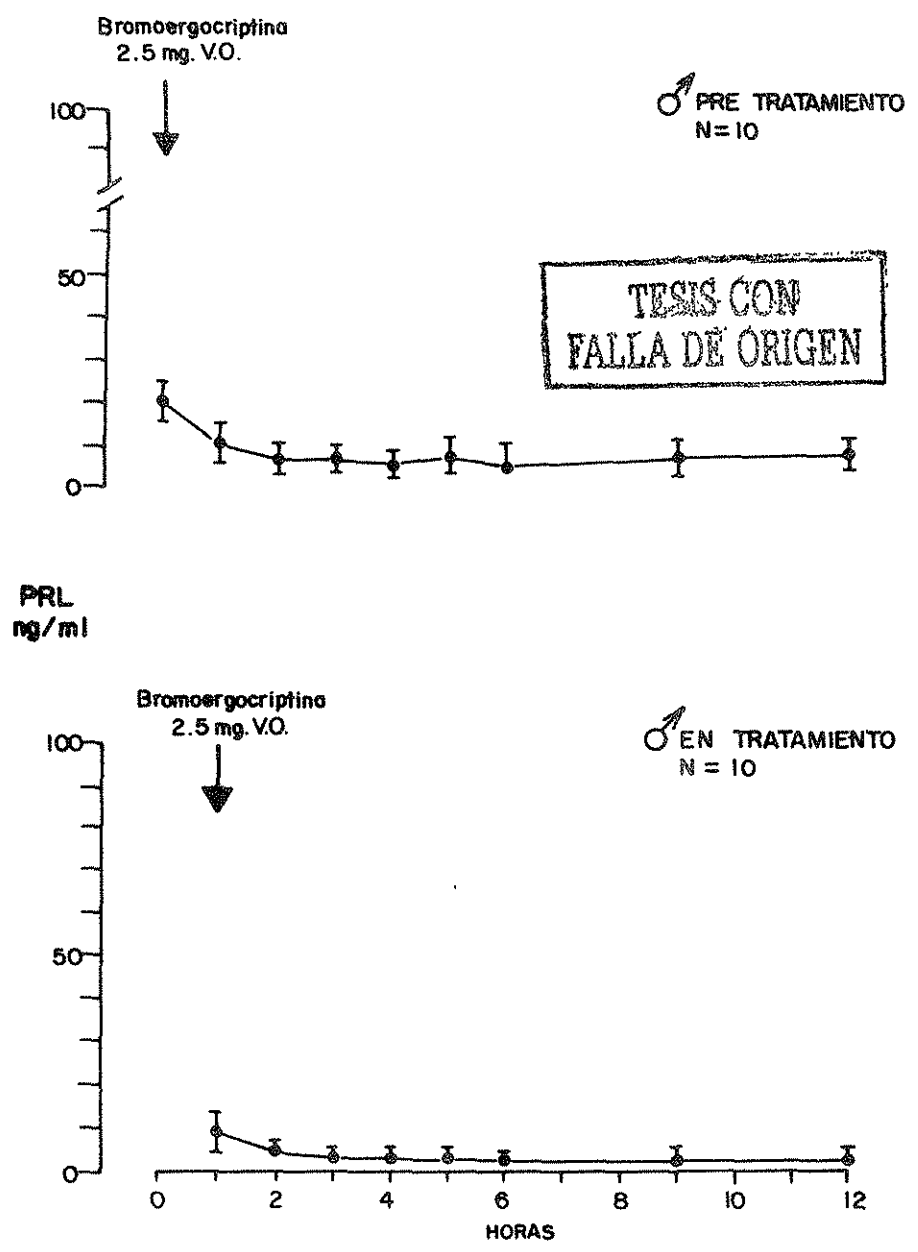


Fig. 6

SINDROME QUIASMATICO (EMBARAZO)

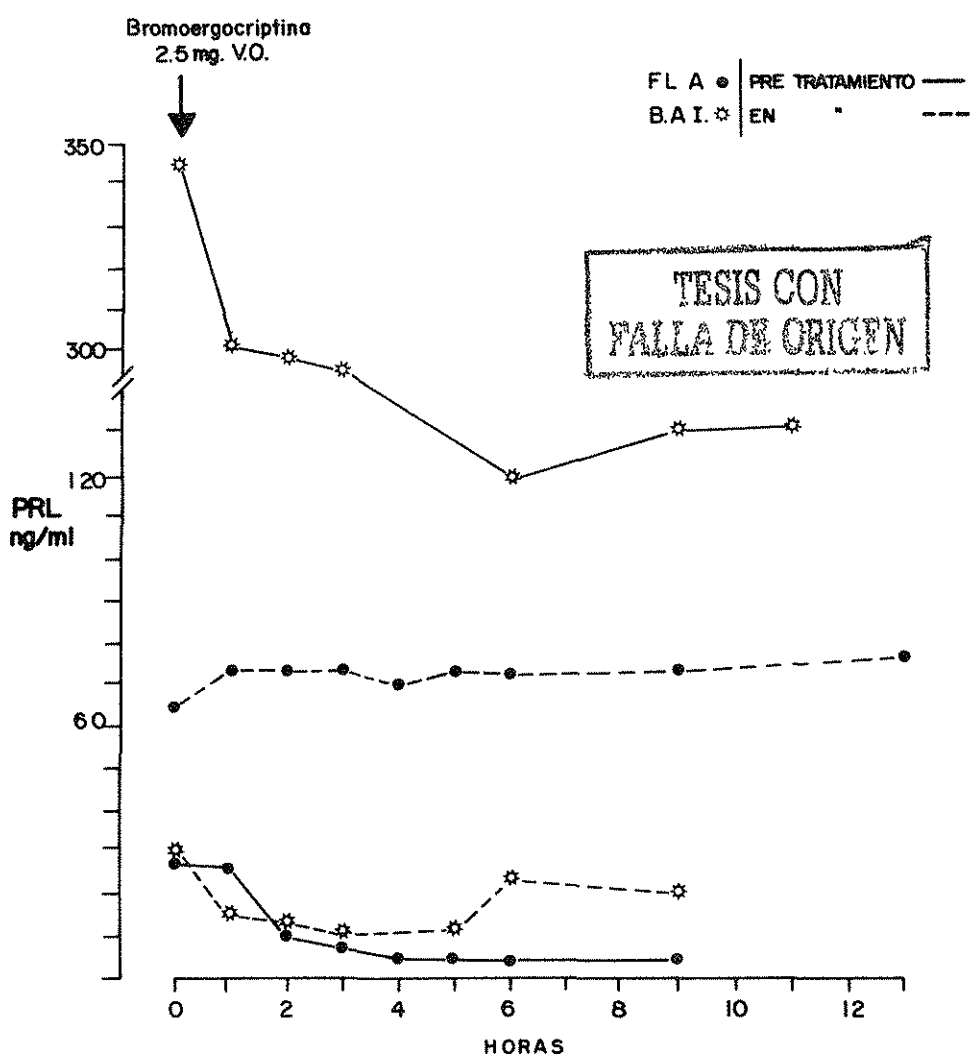










Fig 7

ESTUDIOS RADIOLOGICOS

Según la clasificación de Vezzina de los adenomas hipofisarios de acuerdo a los hallazgos radiológicos (19), clasificamos nuestros pacientes de la siguiente forma: seis pacientes tenían diversos grados de desnivel o asimetría del piso de la silla turca, que nos permitieron clasificarlos en el grado 1; cuatro presentaban aumento en alguno de los diámetros de la silla turca como corresponde al grado 2; seis fueron clasificados en el grado 3 por presentar erosión del piso o clinoides y siete tuvieron diversos grados de destrucción sellar por lo que se clasificaron en el grado 4. (tabla No. 6)

Radiológicamente se pudo comprobar reducción del tamaño del tumor solo en dos de los pacientes: una mujer de 30 años cuyo tumor pertenecía al grado 2 de la clasificación radiológica y un hombre de 27 años clasificado en el grado 4. En ambos casos la reducción se comprobó a los 3 meses de tratamiento y coincidió con mejoría campimétrica importante tanto objetiva como subjetiva.

ESTADO RADIOLOGICO INICIAL

| SILLA TURCA CLASIFICACION | | R.X. | Nº DE CASOS | |
|------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---|
| | | | ♀ | ♂ |
| GR. 0 | NORMAL |  | — | — |
| GR. 1 | MICRO- ADENOMA |  | 6 | — |
| GR. 2 | SIN ESS. |  | 4 | — |
| | ESS |  | — | — |
| GR. 3 | SIN ESS. |  | 2 | 4 |
| | E.S.S. |  | — | — |
| GR 4 | SIN ESS. |  | — | — |
| | ESS. |  | — | 7 |

E.S.S.: Extensión Supraselar

Modificado de : Bigos et al. :
J. Clin. Endocrinol. Metab.
50: 348, 1980.

Tabla Nº 6

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ESTUDIOS OFTALMOLOGICOS

Hemos clasificado la magnitud de la reducción campimétrica en tres estados, de acuerdo a los grados de hemianopsia temporal, así :

| <u>Hemianopsia</u> | <u>Magnitud</u> |
|--------------------|--------------------------------------------|
| Inicial : | Reducción de 15° a 40° en el campo visual. |
| Intermedia : | Reducción entre los 40° y 70°. |
| Severa : | Reducción entre los 70° y la amaurosis. |

Siguiendo esta clasificación, resumimos los estados iniciales de nuestros pacientes, desde el punto de vista campimétrico, en la tabla No. 7.

Evolución de los campos visuales.

El grado de mejoría de los campos visuales en los veintitrés pacientes también fué clasificado en 3 categorías, de la siguiente manera:

| <u>Mejoría</u> | |
|----------------|--------------------------------------------|
| Importante : | Recuperación de 40° de campo visual o más. |
| Moderada . . : | Recuperación de 10° a 40° |
| Nula : | Recuperación de 0° a 10°. |

Los resultados se consignan en la tabla No. 8.



ESTADO CAMPIMETRICO INICIAL

| HEMIANOPSIA | O D | O I |
|-------------|-----|-----|
| Inicial | 9 | 8 |
| Intermedia | 1 | 5 |
| Severa | 13 | 10 |
| TOTAL | 23 | 23 |

Tabla No. 7

EVOLUCION CAMPIMETRICA

| MEJORIA | O D | O I |
|------------|-----|-----|
| Importante | 8 | 6 |
| Moderada | 2 | 8 |
| Nula | 13 | 9 |
| TOTAL | 23 | 23 |

Tabla No. 8

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CORRELACION ENTRE EL DESCENSO DE PROLACTINA
BASAL Y MEJORIA DE CAMPOS VISUALES

| PACIENTE | NOMBRE | PROLACTINA (mg/ml) | | MEJORIA | | |
|----------|---------------------|--------------------|-----------|---------|---|---|
| | | PRETRAT. | POSTTRAT. | I | M | N |
| 1 | P.C.T. | 24 | 9.7 | | x | |
| 2 | F.L.A. ⁺ | 40 | 110 | | | x |
| 3 | B.A.I. ⁺ | 27 | 20 | | | x |
| 4 | R.L.S. | 12 | 21 | x | | |
| 5 | G.C.L. | 444 | 15.6 | x | | |
| 6 | U.R.S. | 4 | 14 | | | x |
| 7 | M.S.C. | 94 | 69 | | | x |
| 8 | P.H.R. | 17.5 | 15.2 | | x | |
| 9 | R.I.M. | 34.5 | 15 | | x | |
| 10 | C.Q.M. | 37 | 6.15 | | x | |
| 11 | T.M.I. | 16 | 15 | | x | |
| 12 | U.U.E. | 13.6 | 29.7 | | x | |
| 1 | V.G.L. | 21.4 | 1.7 | x | | |
| 2 | J.H.C. | 21 | 6.5 | | x | |
| 3 | P.V.N. | 25 | 17 | | x | |
| 4 | G.M.M. | 8.7 | 3.9 | x | | |
| 5 | O.M.C. | 30 | 11.1 | | | x |
| 6 | R.R.J. | 16.2 | 12 | | x | |
| 7 | A.H.S. | 25 | 15 | | x | |
| 8 | R.S.M. | 223 | 38 | x | | |
| 9 | G.C.J. | 14.5 | 4.6 | | x | |
| 10 | M.G.N. | 3.9 | 3.4 | | | x |
| 11 | V.G.A. | 7 | 2 | | x | |

+ : Pacientes embarazadas

TABLA No. 9

I = Importante; M = Moderada; N = Nula

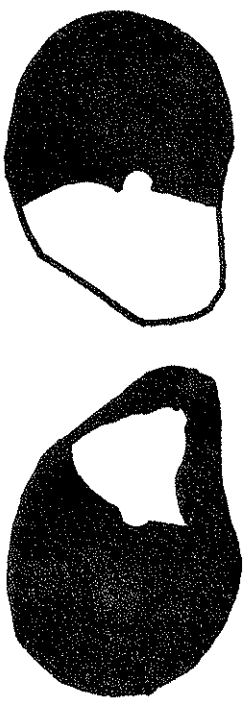
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Incluimos a continuación la representación gráfica de la evolución de los campos visuales de algunos de los pacientes, incluyendo pacientes pertenecientes a las 3 categorías de la tabla No. 8.

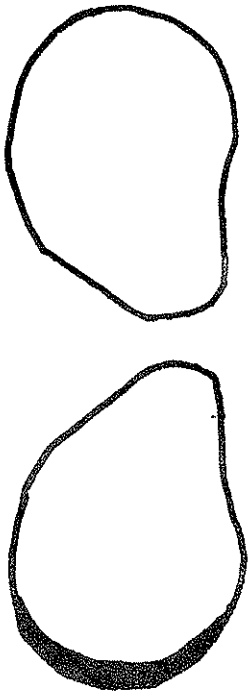
Los pacientes RSM y GCL cuyas campimetrías se presentan, fueron los que tuvieron cifras más elevadas de prolactina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ADENOMA HIPOFISIARIO
(♀ 27 ANOS G.C.L.)



BROMOERGOCRIPTINA
7.5 mg.



3 meses

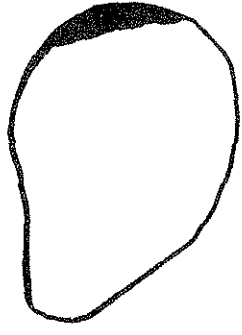
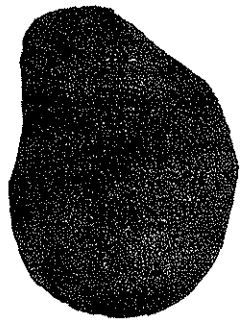
TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

D

16-0

ADENOMA HIPOFISIARIO

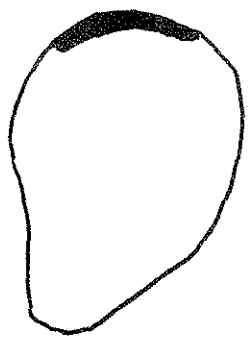
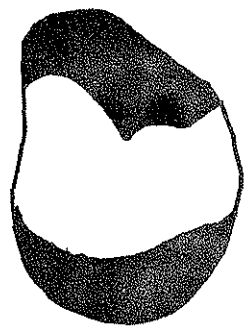
(♂ 30 años, RSM.)



BROMOERGOCRIPTINA

7.5 mg.

1 mes



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

D

ADENOMA HIPOFISIARIO

(♂ 59 ANOS, G.M.M.)



BROMOERGOCRIPTINA

7.5mg



2 meses

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

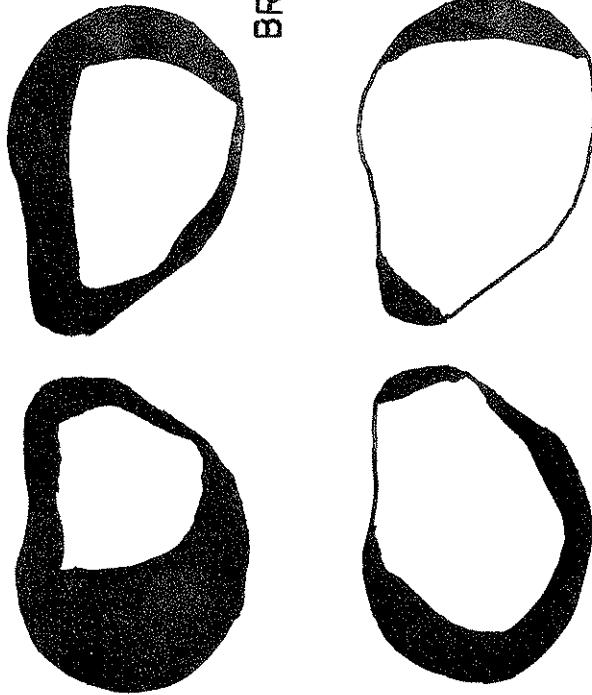
I

D

16-1

ADENOMA HIPOFISIARIO

(♀ 30 años, P.H.R)



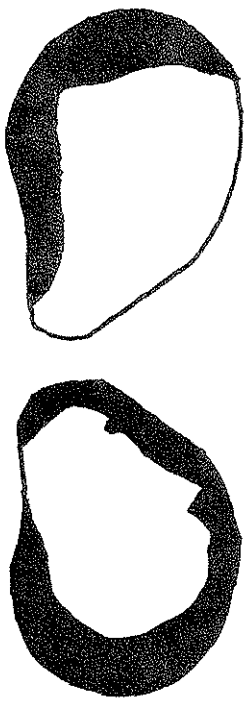
BROMOERGOCRIPTINA
7.5 mg.

3 semanas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

D

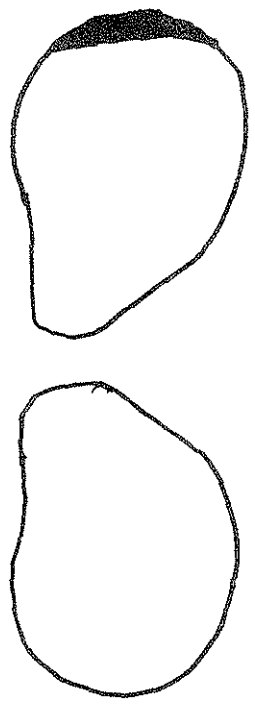
ADENOMA HIPOFISIARIO (♀ 24 años TMI)



BROMOERGOCRIPTINA

5 mg

3 meses



D

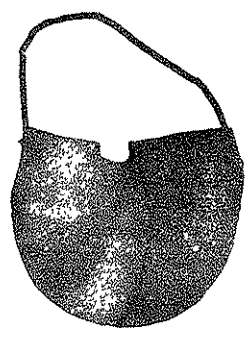
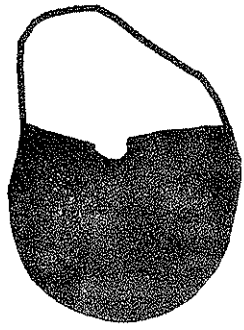
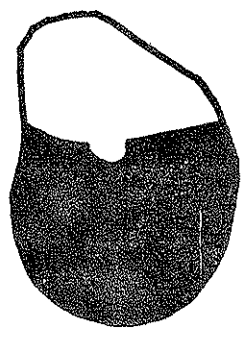
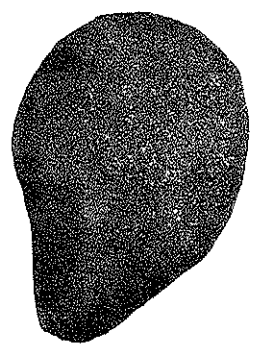
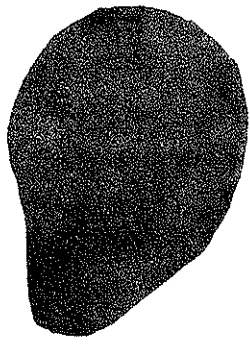
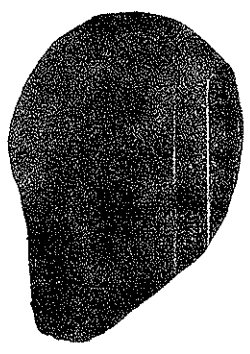
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ADENOMA HIPOFISIARIO
(C 38 ANOS OMC)

BROMOERGOCRIPTINA
7.5mg

1 mes

4 meses



D

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

La bromoergocriptina administrada crónicamente induce una reducción del tamaño de los prolactinomas y de la hiperprolactinemia que estos conllevan. En animales de experimentación se ha logrado demostrar claramente una reducción de las mitosis - en las células tumorales con la administración de derivados - del ergot, pero en el hombre no ha sido estudiado este fenómeno. Por la evidencia anterior se cree que la acción antitumoral de la bromoergocriptina se ejerce más bien en forma directa sobre las células afectadas y no está relacionada con sus efectos hipotalámicos. (5,6,20)

La acción de la bromoergocriptina sobre la secreción de prolactina se ejerce a través de sus propiedades dopaminérgicas actuando a nivel hipotalámico (21,22). Actúa como agonista de los receptores de dopamina en la célula productora de prolactina, de modo que su mecanismo de acción es doble, uno hipotalámico y otro directo sobre la pituitaria. Este efecto inhibidor de la bromoergocriptina sobre la prolactina se conserva indefinidamente durante el tratamiento, según lo observado en el presente trabajo y en otros informes (21,23).

Está descrita una respuesta disminuida a la metoclopramida en los pacientes que tienen tumor hipofisario y se explica por disminución de receptores en la célula tumoral (16). En -

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

nuestro estudio observamos una buena respuesta inicial a la metoclopramida a pesar de la presencia de tumor. La respuesta fue mayor en las mujeres, lo que coincide con lo informado en la literatura (16). La administración de bromocriptina indujo una reducción de la respuesta inicial a metoclopramida en la prueba posttratamiento.

Se observó galactorrea en la totalidad de las pacientes de sexo femenino; por el contrario, esta no se presentó en ninguno de los hombres; en estos la manifestación principal fue la alteración campimétrica, la cual fue severa en la mayoría de los casos.

Es digno de notar que muchos de los pacientes llegaron con tumores muy grandes y grados avanzados de síndrome quiasmático sin presentar ninguno síntomas de cráneo hipertensivo, lo que sugiere un crecimiento lento de este tipo de tumor.

Como se mencionó anteriormente, la frecuencia de prolactinomas es cada vez mayor; indudablemente el desarrollo del radioinmunoanálisis para prolactina y su disponibilidad en muchos lugares ha llevado a un aumento en el número de casos diagnosticados de este tipo de tumor. Es conveniente recalcar que internistas, ginecólogos, oftalmólogos y endocrinólogos deben estar alertas para la búsqueda de estos pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

UNIVERSIDAD NACIONAL
DE LA PLATA

Se observó algún grado de mejoría de la alteración campimétrica en el 74% de los pacientes estudiados ; entre los seis que no respondieron, dos estaban embarazadas y otros dos tenían tumores hipofisarios de tamaño importante. La mejoría campimétrica observada en los primeros estudios de este tipo fue calificada como de poca utilidad porque se pensaba que podía deberse a crecimiento irregular del tumor que permitía cambios en la presión de este sobre el quiasma óptico (22). Sin embargo, estudios bien llevados lograron demostrar remisión campimétrica y reducción radiológica coincidentes, con progresión rápida del tumor al suspender el tratamiento después de un año de terapia ininterrumpida con bromoergocriptina; la restitución del tratamiento indujo nueva remisión campimétrica y radiológica. (7).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La reducción radiológica del tumor solo pudo demostrarse en dos pacientes, como ya fue mencionado. Sin embargo, la mejoría del defecto de campos visuales en muchos de los pacientes podría estar indicando reducción del tamaño del tumor y la no detección radiológica en estos casos se puede atribuir a que la capacidad de resolución del tomógrafo que se utilizó, que corresponde a la primera generación, no es la misma que la de los equipos actuales, los cuales permiten detectar variaciones más finas; o bien porque en ellos el tiempo de tratamiento ha sido demasiado corto, lo cual implicaría que el grado de la respuesta de cada tumor sea independiente y que no es posible establecer que todos los tumores

responderán a igual tiempo y en el mismo grado.

También observamos baja frecuencia de efectos colaterales y los que se presentaron (14%) fueron principalmente náuseas, vómito, mareo e hipotensión leve, los cuales desaparecieron al reducir la dosis y con el aumento gradual de esta no volvieron a presentarse. Esto puede estar en relación con el hecho de que las dosis que utilizamos fueron relativamente bajas en comparación con las usadas en otros centros.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

1 - El empleo terapéutico de los agomistas dopaminérgicos actualmente es sin duda el método de tratamiento prevalente para el manejo de los prolactinomas, especialmente en pacientes con tumores pequeños.

2 - La bromoergocriptina puede tener beneficios como terapia prequirúrgica, con el fin de reducir el tamaño del tumor y facilitar el procedimiento operatorio en los casos en que sea necesario.

3 - El monitoreo campimétrico y radiológico es un método fácil y rápido para vigilar la evolución del tumor hipofisario.

4 - Los efectos colaterales del tratamiento en los pacientes estudiados fueron mínimos y permitieron continuar la administración del medicamento.

5- La mejoría del síndrome quiasmático coincidió con el descenso de los niveles de prolactina inducido por la administración de bromoergocriptina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7 - Hubo bloqueo de la respuesta a metoclopramida, en la prueba de estimulación posttratamiento, probablemente por acción a nivel de receptores de dopamina.

8 - En las pacientes embarazadas no hay un patrón de respuesta definido en las diferentes pruebas y además hay que tener en cuenta la producción placentaria de prolactina. (24)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

B I B L I O G R A F I A

1. Post KD, Biller BJ, Adelman L et al. : Selective Trans - sphenoidal Adenectomy in Women with Galactorrhea-Ameno - rhea. JAMA 2' 2: 158, 1979.
2. Ziegler, MG, et al : Bromocriptine Inhibits Norepinephrine - Release. Clin. Pharmacol. Ther. 25:137, 1979.
3. Quadri SK, Lu KH, Meites J. : Ergot Induced Inhibition of - Pituitary Tumor Growth in Rats. Science 176:417, 1972.
4. Thorner MO, Wass JA : Reduction of Pituitary Tumor Size in Patients with Prolactinomas and Acromegaly Treated with Bromocriptine with or without Radiotherapy. Lancet 2: 66-69, 1979.
5. Mc. Gregor AM, Scanlon B, Keith H, et al. : Reduction in - Size of A Pituitary Tumor by Bromocriptine Therapy. New - Eng. J. Med. 300: 291-93, 1979.
6. Thorner MO, Martin WH, Rogol AD, et al. : Rapid Regression of Pituitary Prolactinomas during Bromocriptine Treatment. J. Clin. Endocrinol. Metab. 51: 438-45, 1980.
7. Thorner MO, Perryman RL, Rogol AD, et al. : Rapid Changes of Prolactinoma Volume after Withdrawal and Reinstitution of Bromocriptine. J. Clin. Endocrinol. Metab. 53:480-83 , 1981.
8. George SR, et al : Regression of Pituitary Tumor: Possible Effects of Bromocriptine. Am. J. Med. 66: 697, 1979.
9. Reichlin Seymour, : The Prolactinoma Problem. New Eng. J. Med. 300: 313-15, 1979.
10. Lamberts SW, Selendrath HJ, et al. : Transient Bitemporal Hemianopia during Pregnancy after Treatment of Amenorrhea-Syndrome with Bromocriptine. J. Clin. Endocrinol. Metab. 44: 180, 1977.
11. Lamberts SW, Jan GM, et al. : The Mechanisms of the Supp - repressive Action of Bromocriptine on ACTH Secretion in Patients with Cushing's Disease and Nelson's Syndrome. J. - Clin. Endocrinol. Metab. 51: 307, 1980.
12. Thorner MO. : Hyperprolactinemia : Pituitary Tumour or - Not ?. Lancet 2: 517, 1980.
13. Del Pozo E, Varga LW, et al. : Clinical and Hormonal Res - ponses to Bromocriptine in the Galactorrhea Syndromes. J. Clin. Endocrinol. Metab. 39: 18-26, 1974.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

14. Gonzalez BD, et al. : Acromegalia. Anuario de Actualiza -
cion en Medicina, 8: 27-30 IMSS 1975.
15. Judd S, Lazarus L. Smithe G.: Prolactin Secretetiom by Me-
toclopramide in Man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 43: 313-
17, 1979.
16. Barbarino A, De Marinis L, Maira G, et al. : Serum Prolag
tin Response to Thyrotropin-Releasing Hormone and Metoclo
pramide in Patients with Prolactin ^Secreting Tumors befo-
re and after Transsphenoidal Surgery. J. Clin. Endocrinol.
Metab. 47: 1148-51, 1978.
17. Wood, W.G. et al. J. Clin. Chem. Biochem. 17:111, 1979.
18. Perez SP . Liberación de Prolactina ante dos estímulos se
cuenciales. Tesis de Grado. Hospital de Endocrinología -
Centro Médico La Raza. Pág. 12, 1.979.
19. Hardy J, Transsphenoidal surgery of hypersecreting Pitui
tary Tumors. in Diagmosis and Treatment of Pituitary Tu
mors , Amsterdam, Excerpta Médica , p 179, 1973.
20. Lloyd HM, Meares JD, et al.: Effects of oestrogens and
Bromoergocriptine on im vivo secretion and Mitosis im
Prolactin Cells. Nature 255: 497, 1975.
21. Parkes D. Bromocriptine. N. Engl J Med. 301:873 1979.
22. Flückiger E . Effects of Bromoergocriptine on the Hypo
thalamo-Pituitary Axis. Acta Endocrinologica Suppl 216
88: 111, 1978
23. Del Pozo E, Prolactin, in Induction of Ovulation, Gree
mblatt- Lumenfeld(edit) p 93 , 1979.
24. Brimck-Johnsen T. et al, La Placemta, en"Patología Endo
crina" El manual Moderno (edit.) p 388, 1978.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Director de Tesis

DR. DAVID GONZALEZ BARCENA

Jefe del Departamento de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social.

MEXICO, D.F.

Profesor Titular del Curso de la Especialidad de Endocrinología y Nutriología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

UO 22
David Gonzalez Barcena



SECRETARIA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
C. M. Lo Bero

TESIS CON FALLA DE ORIGEN