



11217  
133  
ZE  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
I. S. S. S. T. E.  
HOSPITAL GENERAL  
"DR. DARIO FERNANDEZ F."

TRATAMIENTO DE LA MASTOPATIA  
FIBROQUISTICA CON LISURIDA

**TESIS DE POSGRADO**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y  
OBSTETRICIA

P R E S E N T A :

DRA. ROSA ELVIRA ROMERO ESPINOSA



ISSSTE

MEXICO, D.F.

FEBRERO 1995



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

11217  
183  
2EJ

FACULTAD DE MEDICINA  
I. S. S. T. E.  
HOSPITAL GENERAL  
"DR. DARIO FERNANDEZ F."

TRATAMIENTO DE LA MASTOPATIA  
FIBROQUISTICA CON LISURIDA

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y  
OBSTETRICIA

P R E S E N T A :

DRA. ROSA ELVIRA ROMERO ESPINOSA



SSSTE

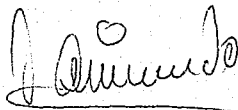
MEXICO D.F.

FEBRERO 1955

TRATAMIENTO DE LA MASTOPATIA FIBROQUISTICA CON  
L I S U R I D A

PRESENTADA POR: DRA. ROSA ELVIRA ROMERO ESPINOSA.

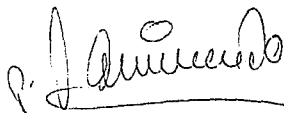
Vo. Bo. DR. J. HUGO CISNEROS LUGO.  
TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO  
DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.  
COORDINADOR DEL SERVICIO DE G.O.



Vo. Bo. DR. CARLOS LOPEZ ROSALES.  
JEFE DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL.  
H. " DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO." ISSSTE

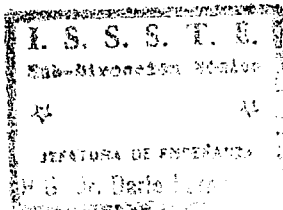
Vo. Bo. DR. CARLOS LOPEZ ROSALES.  
ASESOR DE TESIS.

Vo. Bo. DR. LIZANDRO GOMEZ PONCE  
JEFE DEL SERVICIO DE G.O.  
H. "DR DARIO FERNANDEZ FIERRO"



Vo. Bo. DRA NURIA GISPERT CRUELS  
COORDINADORA DE INVESTIGACION  
H. "DR DARIO FERNANDEZ FIERRO."

H. "DR. DARIO FERNANDEZ F"



ISSSTE

Jefatura de los Servicios de Enseñanza e Investigación

28 NOV. 1991

Subdirección General Médica  
Departamento de Investigación

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres y tíos :  
Por el apoyo invaluable e incondicional.

A Victor Joel:  
Por su apoyo, paciencia  
y comprensión.

A mi querido hijo Arturo:  
Por su amor y comprensión.

A mis hermanas : Oralia,  
Susana y Rosita.

A mis queridos maestros y compañeros:  
Por su enseñanza y amistad. En es-  
pecial al Dr. Carlos López Rosales  
al Dr. J. Hugo Cisneros Lugo y al -  
Dr. Jorge Juárez Vázquez.

## GRACIAS :

A todos los que han  
participado en mi formación.

## S U M M A R Y

To study the efficacy of lisuride in fibrocystic mastopathy - we conducted a clinical trial in 23 out-patients, aged, 19-50 years randomly recruited from the gynecological service of the ISSSTE - Dr. Dario Fernández Fierro. Hospital. The only exclusion criterion was not having received previous treatment.

The patients' clinical history was recorded and physical examination, hormone profile (FSH, LH, prolactin, testosterone, estrogen, progesterone), and an ultrasound exam of the mammary glands at baseline were performed in all patients, as well as mastography in patients older than 40 years or those requiring so.

Treatment was started with 1/2 tablet of lisuride (0.1mg)/8--hours, preferably with meals, for 3 months. At the end of therapy hormone profile, ultrasound of the mammary glands and physical examination were repeated for control purposes.

We obtained the following results:

Fibrocystic mastopathy was most frequent in women aged 21-30 years, mean aged 31 years. Symptoms disappeared in 100% of patients and grade I and II lesions improved.

On physical examination all patients showed improvement, estrogen values were reduced and progesterone incremented. Prolactin levels were normal at baseline, as well as by the end of treatment.

One patient suffered severe side effects which required interruption of treatment; 4 patients experiencing light side effects were able to continue therapy and in the remaining, 18 patients no adverse reactions were observed.

TRATAMIENTO DE LA MASTOPATIA FIBROQUISTICA CON  
L I S U R I D A

R E S U M E N

Se realizó una investigación clínica en la que se estudiaron 23 pacientes, con un rango de edad entre 19 y 50 años, seleccionadas al azar en la consulta externa de ginecología de nuevo ingreso del Hospital "Dr. Darío Fernández Fierro" del ISSSTE, a las que se diagnosticó mastopatía fibroquística (MFQ), y con único criterio de exclusión que no hubiesen recibido tratamiento previo.

A todas las pacientes se les realizó historia clínica, exploración física, perfil hormonal ginecológico (FSH, LH, prolactina, testosterona, estrógenos, progesterona), ultrasonografía mamaria y --mastografía en pacientes de más de 40 años o que lo ameritaran.

Se indicó tratamiento a dosis de media tableta (0.1mg) de Lisurida cada 8 hrs, de preferencia con alimentos, durante 3 meses. Al término se efectuó control con perfil hormonal ginecológico, ultrasonografía mamaria y exploración física.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

La mayor frecuencia de MFQ se encontró entre los 20 y 29 años la media fue de 31 años. La sintomatología desapareció en el 39.6% y disminuyó notablemente en el 63.1%. Las lesiones por ultrasonografía de grado 0 desaparecieron en el 100%, de los casos de grado I y II reportaron mejoría.

A la exploración física todas las pacientes presentaron mejoría, las cifras de estrógenos disminuyeron y las de progesterona aumentaron, las cifras de prolactina se encontraron normales tanto al inicio como al final del tratamiento.

Una de las pacientes presentó efectos secundarios severos que

ameritaron suspender el tratamiento ; 4 pacientes con efectos secundarios leves pudieron continuar el tratamiento y en 18 no se manifestaron efectos indeseables.



## I N D I C E

-INTRODUCCION .....	1
-OBJETIVO .....	2
-ANATOMIA .....	3
-PROLACTINA .....	6
-INFLUENCIAS EN LA SECRESION DE PROLACTINA .....	8
-MASTOPATIA FIBROQUISTICA .....	9
-MASTOPATIA FIBROQUISTICA CUADRO CLINICO Y DX .....	14
-MASTOPATIA FIBROQUISTICA ALTERACIONES HISTOPATO_	
LOGICAS .....	15
-MALEATO DE LISURIDA .....	16
- FARMACOCINETICA .....	17
- TOXICOLOGIA .....	18
- EFECTOS SECUNDARIOS Y CONTRAINDICACIONES .....	19
- INTERACCIONES Y DOSIFICACION .....	20
-MATERIAL Y METODOS .....	21
-RESULTADOS .....	22
-CUADRO Y TABLAS .....	24
-DISCUSION .....	36
-CONCLUSIONES .....	37
-BIBLIOGRAFIA .....	38

## I N T R O D U C C I O N

La mastopatía fibroquistica es la patología mamaria benigna - más frecuente con una incidencia del 10% en menores de 20 años, en los años menstruales del 25 al 35 % y en la premenopausia hasta -- del 50% (1), teniendo actualmente el conocimiento de que altera -- ciones endocrinológicas se encuentran relacionadas con su etiolo -- gía, sobre todo, un desequilibrio hormonal asociado al tono dopami -- nergico, el cual se encuentra disminuido, ocasionando una fase lú -- tea deficiente (corta), con un hiperestrogenismo o estrinismo per -- sistente y una disminución en los niveles de progesterona, con o -- sin una alteración en la secreción de prolactina. (2)

Hemos dirigido nuestra atención hacia un dopaminérgico, la -- lisurida, 3-(9,10 didehidro 6-metilergolina-8 alpha-YL)-1.1 dietil urea maleato hidrogenado, un alcaloide semisintético del ergot (3) el cual, además de poseer una mayor potencia dopaminérgica, por -- actuar a nivel de receptores de dopamina (4), tiene acción prolon -- gada y al parecer menos efectos secundarios, como se reporta en es -- tudios con animales de laboratorio y clínicos con pacientes con en -- fermedades asociadas a hiperprolactinemia. (5,6,7.).

Al sostener que la mastopatía fibroquistica tiene como etiolo -- gía probable un tono dopaminérgico disminuido, la utilización de -- un agente dopaminérgico nos parece una alternativa terapéutica pa -- ra este padecimiento.

## O B J E T I V O

Siendo la mastopatía fibroquística un padecimiento de gran incidencia en nuestra población y teniendo el conocimiento de un desequilibrio hormonal, ocasionado por un tono dopaminérgico disminuido en su etiología, consideramos que es conveniente encontrar medicamentos que nos permitan normalizar las cifras de estrógenos, progesterona y prolactina, que presenten menos efectos colaterales, ya que actualmente estos efectos son la causa más frecuente de abandono de tratamiento.

Por lo anterior se decidió valorar la respuesta clínica, los cambios ultrasonográficos, los efectos sobre el perfil hormonal ginecológico y la tolerancia a un agonista dopaminérgico, la lisurida.

## GENERALIDADES

### ANATOMIA

La glándula mamaria es un anexo cutáneo, que ocupa el espacio comprendido entre las costillas 3a y 7a. entre el esternón y la línea hemiaxilar. El tejido mamario también puede llegar al pliegue axilar anterior a lo largo del borde de la inserción del músculo pectoral mayor. Debajo de la mama hay una fina capa de tejido conectivo fibroso a través de la cual las prolongaciones linfáticas penetran en los músculos subyacentes. El tejido glandular está aplicado sobre esta fascia pectoral y, en menor medida, sobre una capa similar que recubre al músculo serrato mayor. Los conductos y los acinos están envueltos por una abundante red de linfáticos entrelazados que se comunican con los conductos intralobulillares -- más grandes. Los principales vasos linfáticos procedentes de los cuadrantes externos de la mama corren a lo largo de la vena axilar y de los cuadrantes internos descienden a través de los espacios intercostales hasta la cadena que acompaña a los vasos mamarios internos. Existen prolongaciones supraclaviculares, pero son relativamente menores. En la axila, los ganglios linfáticos palpables se caracterizan como pertenecientes al nivel 1, 2 ó 3 según estén justo por dentro del dorsal ancho, a nivel del pectoral mayor o en la unión esternoclavicular. La irrigación sanguínea proviene de 3 fuentes: arterias intercostales aórticas anteriores, arteria mamaria interna y tronco toracoacromial de la arteria axilar.

La areola es una placa pigmentada circular de piel que mide 3 a 5 cm de diámetro y cubre el centro de la mama y rodea el pezón durante la lactación. El pezón consiste en un tejido erectil que rodea a la red canalicular quem emite leche durante la lactación.

El pezón y la areola poseen abundantes vasos sanguíneos y linfáticos. Debajo de la piel hay un tejido subcutáneo adiposo que revisita al parénquima glandular de la mama y lo divide en tabiques que contribuyen a sostener los elementos glandulares y adiposos. Este tejido conectivo también forma una red para los vasos sanguíneos y linfáticos y mantiene el contorno de la mama. El parénquima consiste en unos doce o más lóbulos irregulares que se irradian desde el pezón y están íntimamente aplicados a la superficie profunda -- del corion de toda la mama. Esta gran proximidad con la piel dificulta la escisión de todo el tejido mamario dejando intacta la piel. Cada lóbulo posee su propio conducto excretor que converge hacia un conducto principal cerca de la superficie del pezón. Los lóbulos están subdivididos en lobulillos por tejido conectivo y, a su vez, los lobulillos en alvéolos, que son las unidades secretantes funcionales. A medida que los conductos se aproximan al pezón se agrandan y forman un seno o reservorio que retiene temporalmente las secreciones de la glándula. Cada conducto se halla rodeado por una columna de tejido conectivo que está conectada directamente con la piel suprayacente. El tejido adiposo representa una gran parte de la masa de la mama. Las mamas de la niñas prepúberes consisten con exclusividad en conductos y tejido conectivo, pero al llegar a la pubertad los brotes glandulares rudimentarios se agrandan y proliferan, siendo la primera manifestación un agrandamiento palpable o brote simétrico debajo del pezón. El desarrollo completo de la mama insume unos 4 años. En los años de la procreación la cantidad de tejido adiposo aumenta mientras se desarrolla la estructura lobulillar y la proporción de grasa y tejido glandular influye mucho sobre el tamaño y la consistencia de la mama y la nitidez de los estudios mamográficos.

En la pubertad, el desarrollo de tejido glandular, el crecimiento del sistema canalicular y la pigmentación de la areola y --

del pezón son influidos por el aumento de los niveles de estròge-- nos. La progesterona afecta al crecimiento de la porciòn alveolar-- del lobulillo mamario y la prolactina tambièn contribuye a este -- proceso, pero no se conoce la índole específica de su actividad.-- Durante el embarazo las mamas experimentan un aumento muy activo -- de tamaño porque la placenta secreta grandes cantidades de estròge-- no, progesterona y lactògeno. Los niveles de prolactina aumentan -- mucho, tal vez como consecuencia del aumento de estrògenos. En el -- posparto la hormona inhibidora de prolactina y la consiguiente lac-- taciòn, pero el amamantamiento suprime la formaciòn de esta hormo-- na inhibidora y permite que la prolactina continúe estando en un -- nivel funcional hasta que la lactaciòn cesa. El amamantamiento tam-- bièn hace que la hipófisis posterior secrete oxitocina, la cual, al -- contraer las células mioepiteliales perialveolares, hace que la le-- che se desplace hacia las grandes lagunillas canaliculares, desde-- las cuales se eyecta por el pezón. (8)

## GENERALIDADES

### PROLACTINA

Hormona luteotrópica-HLT. Luteotropina, H.Lactògena.

En las mujeres la prolactina es la hormona primordialmente responsable de la lactancia.

El papel de la prolactina en el desarrollo de la glándula mamaria es menos definido.

La prolactina es secretada durante la vida fetal y circula en concentraciones elevadas al nacer sin embargo las cifras descienden gradualmente y permanecen en cifras bajas aún en el hombre, en la mujer las cifras aumentan en la pubertad como respuesta a las cifras crecientes de estrògenos y declinan en la menopausia.

La secreción parece ser oscilante, se denomina pulsátil, en mujeres normales, la cifra plasmática promedio es aproximadamente de 10ng/ml durante el embarazo es de 200ng/ml.

Las concentraciones plasmáticas de prolactina ascienden durante el sueño y descienden por la mañana. La secreción de prolactina está inhibida por las neuronas liberadoras de dopamina y la destrucción de estas neuronas resulta en un aumento de la secreción de prolactina.

La prolactina (PRL), al igual que otras hormonas polipeptídicas, se caracteriza por presentar una heterogeneidad molecular que se demuestra por métodos electroforéticos y por cromatografía por filtración de gel.

Esta versatilidad molecular se ha detectado en extractos hipofisarios en el suero de mujeres hiperprolactinémicas, en pacientes con tumores hipofisarios y en el líquido amniótico. La purificación cromatográfica en la columna con gel ha demostrado que la principal molécula de PRL es una forma monomérica de 22-24 kd que eluye en las fracciones correspondientes al standar de I PRL. A esta for-

ma molecular se le designa convencionalmente "little" PRL. Existen otras dos formas moleculares de mayor tamaño una con peso de 100kd y la otra de 40-60 kd, por lo que se les designa como "big-big" PRL y "big" PRL respectivamente. Recientemente se tiene interés por -- las molèculas glucosiladas de PRL con peso molecular entre 16-25kd por considerarse molèculas que regulan la concentración de PRL activa. El pleomorfismo de la molècula de PRL puede guardar relación con la actividad biològica de la hormona por lo que se ha considerado necesario ampliar los estudios sobre los factores que determinan la composición y proporción de las formas moleculares tanto en condiciones normales como en trastornos de la secreción de PRL.

Aunque se desconoce el significado fisiològico de las variantes moleculares con inmunoreactividad para PRL, se ha demostrado -- que grandes molèculas poseen escasa acción biològica lo que explica la ausencia de manifestaciones clínicas cuando son las formas -- predominantes en ciertas mujeres con hiperprolactinemia. Se cree -- que la "little" PRL o forma monomèrica es la de mayor actividad -- biològica y que la variedad glucosilada, con solo la mitad de la -- bioactividad regula tanto la acción biològica como la inmunològica de la PRL.

El conocimiento de los pequeños péptidos es aún más limitado -- en un estudio se encontró que poseen mayor acción mitògena que -- lactogènica. Con base en esta información se puede concluir que -- las diferentes variedades moleculares de PRL constituyen un siste -- ma que modula o autorregula el grado de acción biològica de la hor -- mona, aunque se desconocen los factores que determinan la propor -- ción de isohormonas, lo cual se explicaría en cierta forma porque -- las pacientes con MPQ reaccionan a inhibidores de la prolactina -- aunque las cifras sèricas se encuentren normales. (9)



## INFLUENCIAS EN LA SECRECIÓN DE PROLACTINA

Los estrógenos elevan la producción de PRL en el lóbulo anterior de la hipófisis por las células lactótropas y probablemente en las paredes del tercer ventrículo.

Esta no es una acción indirecta a través del hipotálamo sino directa a través de la hipófisis, estimulando una síntesis de novo. Esta influencia se deja sentir sobre los niveles de prolactina en suero durante el ciclo y que sigue una curva en cierto modo paralela a los estrógenos.

Esta acción de los estrógenos sería debida a que estos aumentan la sensibilidad de las células lactótropas.

La PRL tiene fuerte poder inhibitorio sobre la secreción de gonadotropinas endógenas en la adenohipófisis, esto conduce a una falta de cambios cíclicos de la PRL plasmática inducida por los estrógenos a diferencia del ciclo ovárico estimulado por gonadotropinas.

La PRL aumentada en casos patológicos hace desaparecer la ovulación en tales casos los inhibidores de prolactina y agonistas dopaminérgicos hacen que se suprima la secreción de PRL e inmediatamente se restablezca la ovulación.

No se sabe cual es el mecanismo de esta acción pero se supone que la PRL disminuye el efecto de gonadotropinas y altera el mecanismo de retroalimentación estrogénica.

## MASTOPATIA FIBROQUISTICA

Por más de un siglo, desde que los cirujanos ingleses Sir Astley Cooper (1845) y Benjamin Brodie (1846) escribieron sobre la enfermedad quística del seno, se le ha reconocido como la más común de las enfermedades benignas de la mama. Pilnik y Leis (10) -- encontraron un 54% de MFQ entre 3496 operadas de mastopatias benignas, ocupando un segundo lugar los fibroadenomas en un 30% y lo más llamativo, en una serie de 225 autopsias al azar, de mujeres sin historia de patología mamaria, Franz y cols. (11) encontraron enfermedadada fibroquística en 53% de ellas. Las cifras de frecuencia en nuestro medio, son superponibles a las mencionadas(12). La edad de presentación es muy variable, pero la frecuencia más alta ocurre entre los 35-50 años(13).

En cuanto a la etiología se ha sospechado de la existencia de factores hormonales de predominio estrogénico absoluto o relativo(14) o más bien el desequilibrio estrógenos progesterona.(15).

La relación entre la prolactina sérica (PRL) y los tumores -- benignos de la mama, principalmente la MFQ, no está completamente aclarada(16,17). En algunos casos hay niveles elevados de PRL, -- mientras que en la mayoría las cifras basales se encuentran normales, debemos recordar que la prolactina cuenta con una heterogeneidad molecular demostrable por medios cromatográficos y electroforéticos, que han revelado 4 moléculas principales, la "little", "-- "big", "big-big" y la glucosilada, las cuales se encuentran en estudio para relacionarlas de acuerdo a su actividad biológica y pueden estar elevadas independientemente apesar de presentar cifras -- totales normales de prolactina.

Y en mujeres con antecedentes familiares de cáncer mamario -- también se han encontrado niveles altos de PRL en la fase lútea(20). En general se acepta que la PRL tiene un papel importante en las -- mamas y que existen receptores específicos para la PRL. (21)

La trascendencia de la MFQ para el futuro de la paciente es tã en la posibilidad generalmente aceptada desde los estudios de Warren (22) de tener mayor riesgo de cãncer mamario que las mujeres normales. Ya que al parecer ambas patologias cuentan como etiologia comùn un factor hormonal (estrogenismo persistente o hiperestrogenismo), de aquì que a lo largo del tiempo se ha tratado con gran variedad de terapèuticas tanto farmacològicas como hormonales por la importancia cada vez mayor de estos factores.

Pese a ello el tratamiento de la MFQ dista mucho de ser satisfactorio en la actualidad, reflejando esto probablemente insuficientes conocimientos acerca de su etiopatogenia y fisiopatologia, se han intentado el uso de sostenes acojinados, calor y frio local, ultrasonido (23), restricciones dietéticas (24), medicamentos como : analgèsicos, tranquilizantes, diuréticos (25), diversas vitaminas, compuestos yodados y hormonales entre estos ùltimos destacan los progestàgenos (26), antiestrogénicos (27), andrògenos (28), --estrògenos y progestagenos combinados, antagonodotroficicos, con diversos resultados y variables efectos colaterales.

La mama es un òrgano efector de numerosas hormonas, las que interactuan en forma bastante compleja. Por ello la funciòn del sistema endòcrino en las enfermedades benignas y malignas de la mama es objeto de continua investigaciòn.

En la MFQ o displasia mamaria el factor etiopatogènico en la actualidad mäs aceptado es un desequilibrio neuroendòcrino en que se alteraria en forma transitoria o permanente la relaciòn entre los niveles plasmáticos de algunas hormonas durante el ciclo menstrual.

Diferentes estudios señalan que en la fase lùtea existiria un predominio de los estrògenos sobre la progesterona, lo que se ha denominado fase lùtea corta o inadecuada.

Trabajos de la escuela francesa han intentado cuantificar este hiperestrogenismo relativo, ha base de esas observaciones se han intentado diferentes tratamientos, reforzando la fase lùtea

con progesterona o progestinas a diferentes dosis y esquemas, como también utilizando diferentes preparados de acción antiestrogénica (29)

Últimamente se ha relacionado este desequilibrio hormonal con el tono dopaminérgico y la PRL plasmática (30).

En mujeres con MFQ existiría un tono dopaminérgico disminuido que conduciría a alteraciones en el biorritmo de la prolactina, recientes publicaciones sugieren alteraciones en el ritmo circadiano mensual e incluso estacional, que determinarían una mayor producción de prolactina.

Habitualmente estas hiperprolactinemias no se han detectado en una simple muestra de sangre matinal. Además, en mujeres con MFQ se producirían respuestas exageradas de prolactina a estímulos corrientes (stres, sueño, posprandial, etc), como también a la estimulación con drogas dopaminérgicas como THR, sulpiride o metoclopramida. (31).

Se configuraría así un círculo vicioso en que el tono dopaminérgico disminuido induciría hiperprolactinemias intermitentes -- que actuarían sobre ovario favoreciendo o provocando la insuficiencia lútea, esta a su vez, va a amantener en el hipotálamo el tono dopaminérgico alterado. Por su parte la insuficiencia lútea es un factor etiopatogénico de la MFQ (31).

Ahora bien para explicarnos de mejor manera la fisiopatología en el hipotálamo el tono dopaminérgico se encontraría disminuido o inestable, lo que influiría sobre la hipófisis alterando el biorritmo de producción de PRL, induciendo hiperprolactinemias intermitentes o transitorias, muchas veces como respuesta exagerada a diferentes estímulos. La mayor producción de PRL, a su vez interfiere con la esteroidogénesis del cuerpo lúteo produciéndose la insuficiencia lútea y un hiperestrogenismo (FIG I). Esta alteración del equilibrio estrógeno/progesterona va a mantener al hipotálamo con inestabilidad en el tono dopaminérgico (32).

La disminución del tono dopaminérgico también explicaría la mastalgia por su papel en la osmoregulación. En efecto, en la mastalgia premenstrual o en la exacerbación cíclica de la mastodinia podría influir como posible factor etiopatogénico la distensión -- del estroma mamario y la estasis venosa y linfática, debida a edema por retención de agua y electrolitos.

Existen receptores dopaminérgicos en la corteza adrenal y la dopamina ejerce in efecto inhibitor sobre la secreción de aldosterona (FIG II- III). La disminución del tono dopaminérgico aumenta la actividad mineralocorticoide, provocando así retención de sodio y agua, facilitando el edema mamario premenstrual, tanto dopamina como progesterona son natriuréticos, antialdosterónicos y su disminución favorece la retención de agua y así edema.

FIG I.

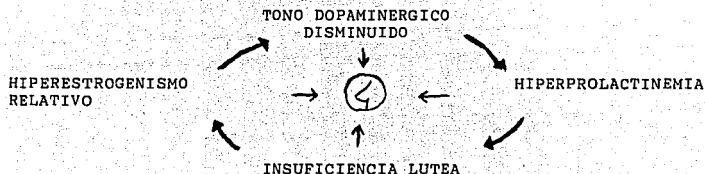


FIG II

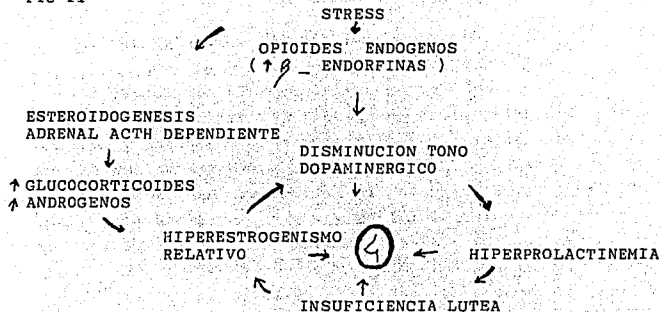
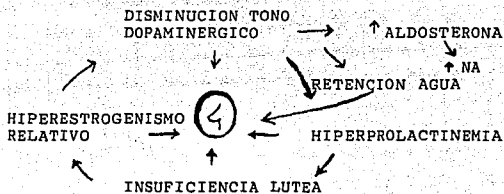


FIG III



## MASTOPATIA FIBROQUÍSTICA

### CUADRO CLINICO Y DIAGNOSTICO

La mastopatía fibroquística caracterizada por una proliferación del tejido conectivo fibroso mamario relacionado con los lobulillos y conductos galactóforos, provocando secundariamente una atrofia de los epitelios glandulares de las zonas, afectadas.

Se acepta que las modificaciones estructurales displásicas dependen de trastornos en los mecanismos neurohormonales que regulan los procesos de crecimiento, involución, diferenciación y organización propios de las células parenquimatosas estrómicas mamarias durante el ciclo catamenial o en el curso de la lactancia y gestación.

El cuadro clínico se caracteriza por un dolorimiento en las mamas la llamada mastodinia, con hinchazón y tensión, sobretudo en el cuadrante superoesterno, estos cambios ocurren sobretudo en el período premenstrual, pero si la enfermedad progresa, se extiende a toda la glándula y puede durar todo el ciclo y ser bilateral.

Generalmente las mujeres aquejan trastornos ginecológicos la mayor parte de las veces con desarreglos menstruales caracterizados por irregularidades en la duración y la intensidad de la menstruación. Mediante la palpación, la fibrosis se traduce por un engrosamiento semejante a una placa, se palpan nódulos difusos bilaterales o en una sola glándula, generalmente el diagnóstico es clínico pues la historia y el examen físico son suficientes en el 85-90% de los casos.

En la práctica corriente la dificultad diagnóstica aparece en los nódulos clínicamente asentados en el centro de un bloque distrofico.

Dentro de los estudios de gabinete la mamografía pone en evidencia el 85-90% de los casos, sin embargo la USG muestra casi la

eficacia diagnòstica sin exponer a la paciente a riesgo por radiaciòn, dentro del ultrasonido mamario encontramos IV grados , el -- grado 0 es en el cual no se encuentra lesiòn sin embargo la pacien refiere sintomatologia, GI se encuentran microquistes de tamaño me nor de 2 mm y solo ocupa un tercio de la extensión de la mama, GII- se encuentran quistes de mas de 2 mm zonas de fibrosis que -- ocupan la mitad de la extensión de la mama y el GIII con macroquistes y fibrosis que ocupan casi la totalidad de la mama.

La punción- aspiraciòn con aguja fina es otro estudio de gran utilidad , así como las biopsias incisionales.

#### ALTERACIONES HISTOPATOLOGICAS

Macroscòpicamente , la zona afectada està formada por tejido blanco nacarado, brillante homogèneo, este tejido es correoso y al go elàstico, puede presentar lesiones quísticas, microscòpicamente en los casos iniciales, aparece una transformaciòn fibrosa del tejido conectivo laxointralobulillar, mäs tarde hay una prolifera -- ciòn fibrilar colàgena con àreas de hialinizaciòn en una amplia zo na, en la que se aprecian conductos galactòforos y lobulillos con atrofia epitelial mäs o menos acentuada, que va acompañada de un engrosamiento de la membrana basal. Los vasos hemàticos (vènuclas y capiulares ) , así como los linfàticos, estàn dilatados.

Segùn la celularidad del tejido conectivo fibroso, la intensidad de las atrofiyas epiteliales y, el estado vascular pueden distinguirse 3 grados evolutivos que indican la progresividad de la lesiòn.



### MALEATO DE LISURIDA

El maleato de lisurida es un alcaloide semisintético derivado del ergot, su fórmula 3-(9,10,dehidro-6-metilergolina-8alpha-YL)--1,1-dietil urea maleato hidrogenado de lisurida.

La lisurida es uno de los más eficaces agonistas de la dopamina, tal como lo demuestran numerosos estudios farmacológicos, bioquímicos y neurofisiológicos.

La sustancia tiene una muy elevada afinidad para todos los receptores de la dopamina, pero, sin embargo, su efecto depende del estado de las neuronas dopaminérgicas, la lisurida es particularmente eficaz en los estados con deficiencia de dopamina, en los que al contrario de lo que sucede con la bromocriptina, la lisurida, continúa siendo todavía eficaz, cuando, ya no está disponible ninguna dopamina endógena, esta diferencia puede explicarse por el hecho de que la lisurida, en los estados con deficiencia de dopamina, activa no solo a los receptores D2 sino también a los receptores D1. La lisurida actúa además sobre los autoreceptores de dopamina que posiblemente también son estabilizados por su sustancia.

Junto a su importancia para una motricidad normal, la dopamina inhibe también la liberación de PRL por la hipófisis, actuando como factor fisiológico inhibitor de la prolactina (PIF) sobre receptores específicos de dopamina en las células de prolactina.

También en este caso la lisurida actúa como agonista de la dopamina que se acumula en la hipófisis, es muy eficaz y disminuye los niveles de prolactina, tanto los normales como los patológicamente aumentados(33). La lisurida actúa directamente sobre las células de la PRL y de este modo inhibe también funciones prolactino dependientes de las glándulas mamarias y de las gónadas (34).

La lisurida actúa también sobre otros sistemas dopaminérgicos y tiene además una elevada afinidad por los receptores de serotonina.

Otros efectos típicos de los alcaloides del ergot (contrac-

ción uterina, o vasoconstricción) no se han podido demostrar con la lisurida a concentraciones terapéuticas en experimentación animal, al contrario, bajo ciertas condiciones incluso, se han observado efectos hipotensores y vasodilatadores.

El maleato de lisurida ha sido utilizado en varias patologías utilizando sus propiedades como inhibidor de la prolactina, como la mastitis, la galactorrea tanto masculina como femenina, en trastornos del ciclo menstrual, basados en la inhibición de la progesterona por causa de elevados niveles de PRL, así como problemas de fertilidad, debidos a micro-macroadenomas productores de PRL (prolactinomas).

#### FARMACOCINETICA

En los humanos, la lisurida por vía oral, en una dosis de 0.2 mg de hidrogeno de maleato de lisurida, se alcanzan niveles plasmáticos a la 1/2 a 1 hr de 590-740pmol/l(200-250ng/l). Subsecuentemente, la concentración en plasma disminuye con una vida media de aproximadamente 2 hrs, solo el 10-20% de la dosis permanece biodisponible en forma inalterada, ya que la metabolización empieza inmediatamente después de la absorción durante el primer paso por el hígado. Aproximadamente el 70% de la dosis de lisurida se fija a proteínas plasmáticas, el desplazamiento de otras drogas de su fijación a proteínas es poco probable mientras que el intervalo entre cada dosis individual sea mayor de 3 hrs, no hay acumulación de la sustancia debido a su corta vida media.

De estudios en experimentación animal se deduce que la lisurida traspasa la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria (35).

Los efectos clínicos de la lisurida se mantienen por más tiempo del que se permite esperar de la curva a nivel plasmático. Esto se pone particularmente de manifiesto en el caso del efecto de re-

ducción de la prolactina, que es demostrable durante 8 hrs y aún más, a pesar de que el tiempo de la vida media de la lisurida en plasma asciende a solo dos hrs (36).

La lisurida se convierte en una serie de metabolitos. La elucidación estructural de algunos metabolitos demuestre que las conversiones enzimáticas (N'-desalquilación y reacciones de oxidación) se realizan probablemente independiente una de la otra.

La lisurida es eliminada en aproximadamente la misma proporción en la orina y en la heces, y casi completamente en forma de metabolitos. La eliminación renal de los metabolitos ocurre bifásicamente con vida media de 10-24 hrs. No se ha encontrado indicio de metabolitos activos.

#### TOXICOLOGIA

Los estudios de la toxicidad aguda en administración oral y parenteral única dieron como resultado que que la sustancia, teniendo en cuenta la dosis terapéutica, puede considerarse como escasamente tóxica. Si bien los ensayos de tolerancia sistémica en administración oral mostraron que con dosis de  $\approx 0.1 \text{ mg/kg}$  de peso corporal por día pueden presentarse, como signos de sobredosificación, intensificados efectos agonísticos de la dopamina, no hay que esperar daños orgánicos tóxicos.

Los estudios de tumorigenicidad no mostraron señal alguna de riesgo tumorigénico en humanos.

Los ensayos experimentales sobre la influencia en la fertilidad, desarrollo embrionario así como en el parto, lactancia y capacidad de reproducción de la descendencia han descartado efectos no deseados en el ser humano, particularmente teratogénos.

Los ensayos sobre efectos genotóxicos in vitro e in vivo no mostraron ningún indicio de su potencial mutagénico sobre las células germinales y somáticas del hombre. Dado que el maleato de lisu

surida se emplea en el hombre por vía oral, su ligero efecto de -- sensibilización, al contacto, que se ha observado en el cobayo es señal de un riesgo muy reducido de reacciones cutáneas alérgicas - reversibles . Sin embargo si se presentaran dichas manifestaciones hay que suspender el uso del medicamento.

#### EFFECTOS SECUNDARIOS

Sobre todo al iniciar el tratamiento, si las dosis parciales - se aumentan con rapidez o si la cantidad diaria total es muy elevada pueden presentarse náuseas, cefalea, cansancio, mareo, obnubilación sudor y raramente vòmito.

En casos aislados de especial sensibilidad individual se observaron un descenso brusco de la presión sanguínea ( que a veces llegó hasta el colapso ortostático) y vòmitos violentos. Cuando aparecen reacciones de intolerancia tan desproporcionadamente intensas se puede administrar sulpirida (hasta 100mg. im.).

Las anteriores manifestaciones no obligan por lo general a suspender el tratamiento y pueden controlarse mediante reducción de la dosis. En los estudios previos los efectos secundarios dejan por lo general de producirse, incluso con dosis más elevadas a las terapéuticas, con el curso ulterior del tratamiento.

Raramente pueden presentarse pesadillas, alucinaciones , reacciones paranoides y estados de confusión, contribuyen a su aparición; edad avanzada, demencia concomitante, (síndrome psíquico-orgánico), infecciones agudas, deshidratación reacciones cutáneas y edemas.

#### CONTRAINDICACIONES

En pacientes con trastornos de la irrigación arterial periférica y del corazón ( insuficiencia coronaria ) el medicamento debe emplearse exclusivamente bajo estricta indicación.

En pacientes con psicosis, solo puede emplearse en las indica

ciones absolutamente precisas después de sopesar el riesgo beneficio.

#### INTERACCIONES

Los neurolepticos y otros antagonistas de la dopamina (por ej. haloperidol, sulpirida, metoclopramida, clorpromacina etc.) pueden atenuar el efecto del maleato de lisurida.

#### DOSIFICACION

La dosis terapeutica utilizada actualmente en las patologias ya mencionadas ha sido de 0.2mg c/8hrs por via oral que es la dosis doble utilizada por mi en el presente estudio.

## MATERIAL Y METODOS

Se seleccionaron al azar 23 pacientes provenientes de la consulta externa de nuevo ingreso de ginecología del Hospital "Dr. Darío Fernández Fierro" del ISSSTE, se realizó historia clínica valorando los siguientes parámetros: edad, sin tratamiento previo, -- sintoma de inicio, características de la mastalgia: intensidad (leve, moderada y severa), duración de acuerdo al ciclo menstrual--- (continua, continua con exacerbación premenstrual y menstrual) y -- la sensación de nodulaciones.

En la exploración física: turgencia, presencia de fibrosis o nodulaciones.

En el perfil hormonal ginecológico, los niveles de PRL, estrógenos, progesterona, FSH, LH, testosterona. A todas las pacientes con lesiones sospechosas o mayores de 40 años, se les realizó mastografía. Todos los estudios de laboratorio y gabinete fueron -- realizados en la segunda mitad del ciclo menstrual.

Independientemente de la sintomatología, exploración física, -- resultados de laboratorio y gabinete, a todas las pacientes se les prescribió media tableta ( 0.1 mg) de lisurida c/8 hrs, de preferencia con los alimentos, por un lapso de tres meses, al cabo de -- los cuales se valoraron los parámetros mencionados, haciendo una -- correlación pre y posttratamiento, además de valorar la tolerancia al medicamento clasificando a los efectos secundarios como: ausentes, leves, moderados y severos.

## RESULTADOS

La mayor incidencia de MFQ se encontró entre 20 y 29 años, - con una media de 31 años (cuadro 1): la sintomatología de inicio - (cuadro 2), fué mastalgia en el 86% (19) y nodulaciones en el --- 27.1% (6), la intensidad de la mastalgia (cuadro3) fué leve 31.5% (6), moderada 63.1% (12) y severa 5.2% (1) y en su relación con el ciclo menstrual (cuadro 4), premenstrual en 31.5% (6), continua - 45,5% (10) y continua con exacerbación premenstrual 13.6% (3).

A la exploración física ( cuadro 5) , presencia de turgencia-mamaria 36.3% (8), fibrosis 54.5% (12) y nodulaciones 13.6% (3)--

Los resultados ultrasonográficos (cuadro 6) 4.1 % (1) GRADO - "0", 54.5% (12) GRADO I , 36.3 % (8) GRADO II, y 4.1% (1) GRADO III ameritaron estudio radiográfico 8 pacientes en las que la mastografía sugirió MFQ .

Los valores promedio del perfil hormonal fueron :

FSH 18.6 mU/ml, LH 21.8 mU/ml, prolactina 7.74ng/ml. testoste- rona 0.49 ng/ml, estrógenos 154 pg/ml, y progesterona 2.7 ng/ml.

Posterior a los 3 meses de tratamiento encontramos que la --- mastalgia (tabla1) desapareció en 36.9 % (7) y disminuyó en 63.1% (12). A la exploración física el 41.6% de las lesiones desapare- cieron, la turgencia mamaria desapareció en el 100% , la fibrosis en 9% (2) y en el 58.4% hubo una disminución de la extensión de - las lesiones (tabla 2).

Los resultados de la ultrasonografía (tabla 3) fueron : las-- lesiones GRADO 0 desaparecieron el 100%, las de GRADO I el 9.1% -- y las de GRADO II el 13.6% . En el resto de las pacientes las le- siones disminuyeron importantemente.

Los valores promedio del perfil hormonal (tabla4 y5) fueron- FSH 13.86 mU/ml, LH 14.35 mU/ml, prolactina 8.82 ng/ml, testoste-- rona 0.39ng/ml, estrógenos 84.8 pg/ml y progesterona 4.6ng/ml.Re- salta la disminución de los estrógenos y el aumento de progeste-

rona con el tratamiento.

Los efectos secundarios se presentaron en forma severa en -- una paciente con náuseas , vòmito e hipotensiòn, obligando a sus-- pender el tratamiento, 4 pacientes manifestaron efectos leves tole-- rables y 18 no presentaron ningùn efecto indeseable.(tabla 6).



CUADRO. 1

EDAD.

<u>EDAD</u>	<u>AÑOS</u>
MAXIMA	50
MINIMA	19
PROMEDIO	31
MAXIMA INSIDENCIA	20 - 29

## SINTOMATOLOGIA DE INICIO

<u>SINTOMAS</u>	<u>No. PAC.</u>	<u>%</u>
MASTALGIA	19	86
NODULACIONES	6	27.2

## CUADRO 3

CARACTERISTICAS DE LA  
MASTALGIA

<u>INTENSIDAD</u>	<u>No. PAC.</u>	<u>%</u>
LEVE	6	31.5
MODERADA	12	63.1
SEVERA	1	5.2

CUADRO 4 CARACTERISTICAS DE LA  
MASTALGIA

PRESENTACION EN EL CICLO MENSTRUAL .

	<u>No. PAC.</u>	<u>%</u>
PREMENSTRUAL	6	31.5
CONTINUA	10	45.4
CONTINUA CON EXACERVACION PREMENSTRUAL	3	13.6

## CUADRO 5

EXPLORACION FISICA

	<u>No. PAC.</u>	<u>%</u>
TURGENCIA MAMARIA	8	36.3
NODULACIONES	3	13.6
FRIBROSIS	12	54.5

CUADRO 6

## METODOS DE DIAGNOSTICO

ULTRASONOGRAFIA.  
MASTOPATIA FIBROQUISTICA.

<u>GRADO</u>	<u>No. PAC.</u>	<u>%</u>
0	1	4.1
I	12	54.5
II	8	36.3
III	1	4.1
MAMOGRAFIA	8	36.3

T A B L A 1

# MASTALGIA

## RESULTADOS

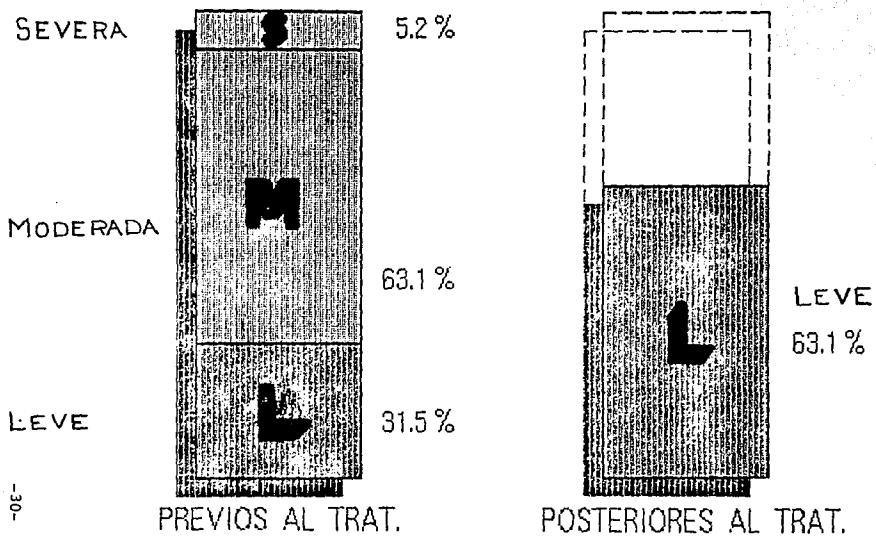


TABLA 2

# EXPLORACION FISICA

## RESULTADOS

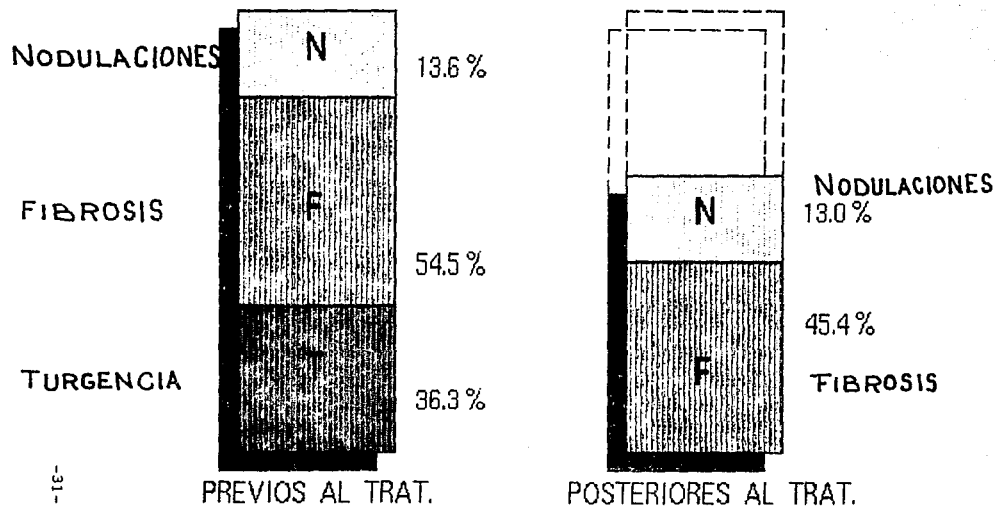
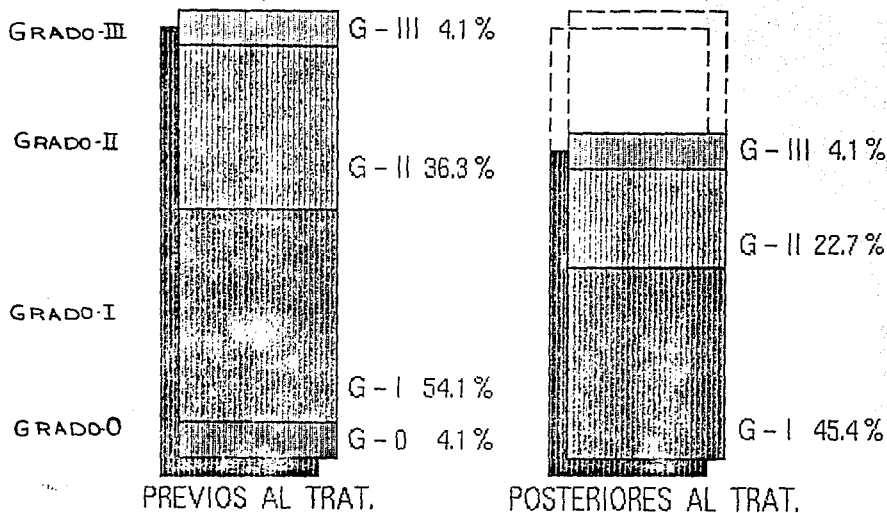




TABLA 3

ULTRASONOGRAFIA

RESULTADOS



G-0
  G-I
  G-II
  G-III

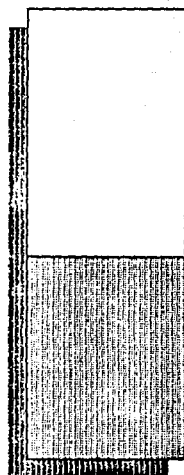
T A B L A 4

# PROGESTERONA

## RESULTADOS



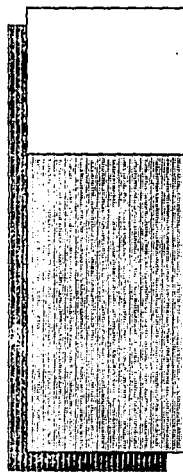
2.7 ng / ml



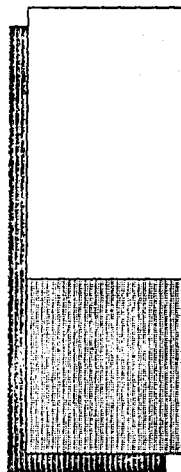
4.6 ng / ml

T A B L A 5

ESTROGENOS  
RESULTADOS



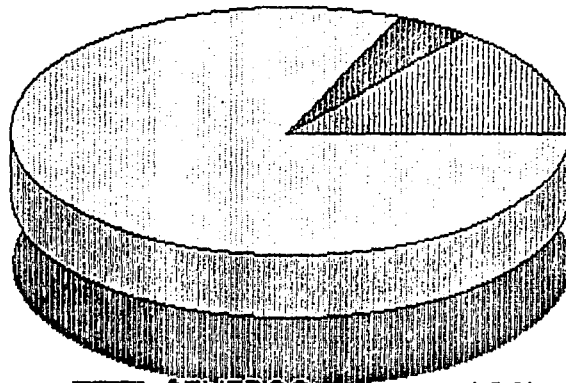
154 pg/ml



84.8 pg/ml

TABLA 7

## EFFECTOS COLATERALES



	SEVEROS	4.3 %
	LEVES	17.2 %
	SIN EFECTOS	78.5 %

## DISCUSION

Con los resultados de este estudio concluimos que la edad de mayor incidencia se encuentra entre 20 y 29 años, y esta es menor a los reportes internacionales, que la establecen entre los 35--50 años. Esto puede ser atribuible a que nuestras pacientes se encuentran en un medio socioeconómico y cultural medio que les permite una mejor atención de salud.

La sintomatología de inicio y los resultados de la exploración física se encuentran de acuerdo a las referencias publicadas (37-38).

En los resultados del perfil hormonal se detecta un aumento en los niveles de progesterona y disminución en los estrógenos. Esto apoya una de las acciones de los agonistas dopaminérgicos que modifican el desequilibrio hormonal encontrado previo al tratamiento y con esto logran la regulación de la fase lútea. Contrario a otros estudios todas nuestras pacientes presentaron niveles normales de prolactina (39).

Los resultados de la ultrasonografía mamaria demuestran una franca mejoría, independientemente del grado en que se encontraban, lo cual es de considerarse ya que la dosis fue igual para todas las pacientes y da margen a nuevos estudios para valorar la dosis y duración del tratamiento de acuerdo a los grados de lesión existente.

En cuanto a los efectos colaterales, definitivamente es, con mucho, más tolerable que otros agonistas dopaminérgicos, lo que permite que la paciente continúe o termine su tratamiento, lo cual es muy importante, ya que sabemos que por efectos indeseables la paciente abandona el tratamiento (40-41).

#### CONCLUSIONES

- 1.- Este medicamento presentó una gran eficiencia para evitar o disminuir la sintomatología.
- 2.- Se observó disminución o desaparición en la extensión de las lesiones.
- 3.- La lisurida disminuye el valor estrogénico y aumenta los niveles de progesterona.
- 4.- Presentó escasos efectos secundarios.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Haagensen . Enfermedades de la mama. 3a. edición.  
Ed.Pnanamerica.1987.
- 2.- H.G. Bohnet, J.P. Hanker, R. Horowsky.  
Suppression of prolactin secretion by lisuride throughout the -  
menstrual cycle and in hyperprolactinemic menstrual disorders.  
Acta Endocr. 92 (8-19) 1979.
- 3.- Dorow R, Bietkofm , Desaga U., Ebeling. J.  
Pharmacokinetics and clinical effects of lisuride.  
Acta Endocr. cpo. supl.(243)1989
- 4.- Schschter , Bedarp, Dbono.  
The role of Di and D2 receptors  
Nature (lond) 286 (157-159) 1980
- 5.- K.J. Gruf, Horowsky R, Etreby.  
Effect of prolactine inhibitory agents on the ectopic anterior  
pituitary and mamary glands in rats.  
Acta Endocr. 85 (267-268) 1977.
- 6.- Schmidt- Gollowitzer, M Hardt,  
Comparative study on effect several sexual steroids<sup>2</sup>, Br-alpha  
ergocriptine-and lisuride hidrogen maleate on postpartum serum  
Prolactin concentrations and lactation  
Geburts / Farauenheil 37 (500-508) 1977.
- 7.- Liuzzi A, Chiodini P.G., Opizzi.  
Lisuride hidrogen maleate evidence for a long lasting dopaminer  
gic activity in humans  
J. Clin. Endocr. 40 (196-202) 1978.
- 8.- Te Linde. Ginecologia operatoria 3a. edición.  
Ed. 1986.
- 9.- F onseca Ma. Ochoa R,  
Diferentes formas moleculares de prolactina circulante en muje  
res normales.  
Rev Lat. Est. Fert. V4 N1 Supl 1 enero (6-11) 1990.

- 10.- Pilnik S, Leis HP. Clinical diagnosis of breast lesions, In : the breast ed. by Gallager HS, Leis HP Jr. Snyderman RK, Urban JA MOSBY SAINT LOUIS (75-97) 1978.
- 11.- Frantz VK, Pickren GW, Melcher GW. Aunchinloss H Jr. :.in ci-dence of chronic cystic disease in so-called "normal-breast"- A study based on 225 post-mortem examination Cancer 4 1951.
- 12.- Torres T., R. Detección y diagnóstico oportuno de los tumo-- res benignos de la mama.  
Anuario de actualización médica IMSS FascIV 75 1972.
- 13.- Cole P. Elwood JM.  
Incidence, rates and risk afctors of benign breast neoplasm  
Am J. Epidemiol 108 (112-120) 1978.
- 14.- Ranevik G, Doberl A.  
Elevated serum concentrations of sex hormone binding globulin  
in fibrocystic breast disease ,ed by Angely A. Bradlow HL, Do  
gliotti L. Rvaen Press New York (27-133) 1983.
- 15.- Marchesoni D. Gangemi M. MOZANEGA . b.  
Hormonal investigations in benign breast disease In: Endocri-nology of cystic breast disease ed. By Angely A. Bradlow HL:  
Doglitti L Raven Press New York.
- 16.- Thomas B.D. : Role of exogens female hormones in altering the  
risk of benign and malignant neoplasm in humans. Cancer Res  
38: 3991, 1978.
- 17.- Fishman J. Fukushima D. O' Connor J: Plasma hormone profile  
of young women at risk for familial breast cancer. Cancer Res  
38;4006. 1978.
- 18.- Cole. E.N. Sellwood R.A. Serum prolactin concentrations in --  
bening breast disease trougth the menstrual cicle.  
Eur. J. Cancer 13 597 1977
- 19.- Halbreich v. Assael M. Serum prolactin in women with premens-  
trual syndrome .  
Lancet . 2 654 1976.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA



- 20.- Kwa G.H., Wang D.Y. An abnormal luteal phase evening peak of plasma prolactin in women with family history of breast---cancer.  
Int. J. Cancer 20:12 1977.
- 21.- Chatterton Jr/. R.T. Mammary gland . development AND secretion .  
Obstet Gynecol. Ann 7 : 303 1978.
- 22.- Warren S; The raltion of chronic mastitis to carcinoma ef-  
the breast .  
Surgery Gynec Obstet 71 257-273 1990.
- 23.- Uribe B.A. Tratamiento ultrasonico para las molestias mamari  
as ciclicas.  
Rev. Chil. Obstet Ginecol XLVII 384 1982.
- 24.- Minton J.P. Foecking M. Webster . Caffeine , cyclical nu -  
cleotides and breast disease.  
Surgery 86: 105 1979.
- 25.- Preece PE Richards, Mastalgia and total body water.  
Br Med J 4 498 1975.
- 26.- Mauvais Jarvis. Resultats de traitment mastodine et des mas-  
thopaty par la progesterone percutenee.  
Nouv Press Med 16; 1027 1974.
- 27.- Ricciard ; Tamoxifen induced regresion of beningn breast --  
lessions  
Obstet Gynecol 54:80 1979.
- 28.- Golinger R.C.: Hormones and pathophynology of fibrocystic mas-  
thopaty.  
Surg. Gynec Obstet. 146 :273 1978.
29. Augeli A. Dogglioti L. Fubrocystic disease of tehe breast. A re  
revist and new perspective.  
Excer. Med. Amsterdam. 1984.
- 30.- Audibert, A. ; bening breast disease ,A brief review .  
Clinical Research Sandoz Basél Switzerland 1984.

- 31.- Dogliotti L. Mansel RE; Fibrocystic breast disease, Symposium at the XI World congress of gynecology and obstetrics. Berlin Sept 1985.
- 32.- Peralta O. Jarquera A. Valdivia.I. Tratamiento con bromocriptina de la mastopatía fibroquistica Rev. Chil. Gyn oBST . vLIII (100-101) 2 1988.
- 33.- Dorow R. Breitkopf M. Pharmacokinetics and clinical effects of lisuride. Acta Endocr. 97 243;413 1981.
- 34.- Horowsky, Dorow. Lisuride a new drug for treatment of Hiperprolactinemic dosor In Rolland avances in fertility control and the treatment of sterility MTP Press LTD Lancaster Grob 1984 .
- 35.- Humpel. M. Pharmacokinetics of lisuride in animal species and human. Lisuride and other dopamine agonist. Raven Pres NY.83.
- 36.- Dorow R. Neuroendocrine effects of lisuride and its 9-10 dehidrogenate analogue in health volunteeres. Lisuride and dopamine agonist; Raven Press New York 1983.
- 37.- López RosalesC. Castellanos. Tratamiento con bromocriptina de la mastopatía fibroquistica. Rev. L. Est. Fert. vol 4 1 enero 1990.
- 38.- Hdez Esaul Leal del Rosal. López Rosales. Tratamiento de la mastopatía fibroquistica con bromocriptina estudio multicentrico nacional. Inv. Med Int. 13 1 1986.
- 39.- Zarate A. Fonseca Ma E/. Tratamiento de los estados hiperprolactinémicos con lisurida-un agonista dopaminérgico de acción prolongada. Gac. Med Mex 124 3-4 1988.
- 40.- Mansell E . Doggliotti. European multicentre trial of bromocriptine. in cyclical mastalgia . Lancet 1990-35(190-193)
- 41.- Dogliotti. Bromocriptine treatment of cyclical mastalgia fibrocystic breast disease. Brit. J. Clin Prac 43 68 1989.