

RECIBO DE DEPÓSITO AL FONDO DE LA BIBLIOTECA 2342ej



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO DE OFTALMOLOGIA  
"FUNDACION CONDE DE VALENCIANA"

..USO DE LA BROMOCRIPTINA COMO COADYUVANTE EN EL CONTROL DE LA UVEITIS CRONICA AUTONMUNE"



TESIS DE POSTGRADO  
QUE PRESENTA LA  
DRA. LUZ MARIA MENDEZ DE LA PEÑA  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
CIRUJANO OFTALMOLOGO

Asesor de Tesis: Dr. Nathan Grinberg

Jefe de Enseñanza: Dr. David Lozano Rechy

FALLA DE ORIGEN 1995

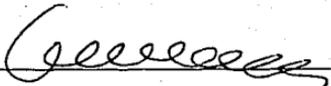


## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

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

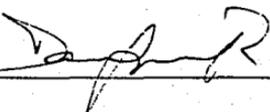
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.



---

**DR. NATHAN GRINBERG**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE UVEA**  
**(ASESOR DE TESIS)**



---

**DR. DAVID LOZANO RECHY**  
**JEFE DE ENSEÑANZA**



---

**DR. ENRIQUE GRAUE WIECHERS**  
**DIRECTOR MEDICO**

**INSTITUTO DE OFTALMOLOGIA FUNDACION CONDE DE VALENCIANA**

## **INDICE**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>INTRODUCCION Y ANTECEDENTES</b>                              | <b>1</b>  |
| <b>JUSTIFICACION</b>  | <b>9</b>  |
| <b>OBJETIVO</b>   | <b>10</b> |
| <b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>                               | <b>10</b> |
| <b>HIPOTESIS DE TRABAJO</b>                                     | <b>11</b> |
| <b>TIPO DE DISEÑO</b>   | <b>11</b> |
| <b>PACIENTES Y METODO</b>                                       | <b>13</b> |
| <b>CRITERIOS DE INCLUSION</b>                                   | <b>14</b> |
| <b>CRITERIOS DE EXCLUSION</b>                                   | <b>15</b> |
| <b>CRITERIOS DE ELIMINACION</b>                                 | <b>15</b> |
| <b>DEFINICION Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES</b>             | <b>16</b> |
| <b>TERAPEUTICA EMPLEADA</b>                                     | <b>19</b> |
| <b>PARAMETROS DE EVALUACION DE RESPUESTA<br/>AL MEDICAMENTO</b> | <b>21</b> |
| <b>IMPLICACIONES ETICAS</b>                                     | <b>23</b> |
| <b>ANALISIS ESTADISTICO</b>                                     | <b>24</b> |
| <b>RESULTADOS</b>   | <b>24</b> |
| <b>CONCLUSIONES Y DISCUSION</b>                                 | <b>29</b> |
| <b>REFERENCIAS</b>  | <b>30</b> |
| <b>ANEXO 1</b>  | <b>34</b> |

# **USO DE LA BROMOCRIPTINA COMO COADYUVANTE EN EL CONTROL DE LA UVEÍTIS CRÓNICA AUTOINMUNE**

## **INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES**

Las uveítis son generalmente categorizadas por su sitio dominante de actividad, así pues tenemos:

- Uveítis anterior
- Uveítis Intermedia
- Panuveítis o Uveítis difusa.

Cada una de éstas entidades es clínica y patogénicamente distinta.

Las uveítis posteriores se presentan como un grupo heterogéneo de síndromes que a menudo tienen signos en común, la mayoría de los cuales tienen algún grado de inflamación en la vasculatura retiniana (vasculitis) e infiltración celular del vitreo.

Estudios patológicos que han sido realizados por inmunohistoquímica han identificado células CD4+ ( T Helper), células CD8+ (Citotóxicas/supresoras) y

macrófagos en varias proporciones en los exudados inflamatorios de la coroides y de los infiltrados perivasculares de la retina.

De acuerdo con la premisa de que estas enfermedades son autoinmunes por naturaleza, se han realizado muchos intentos para identificar el autoantígeno. Inicialmente estos estudios se enfocaron en antígenos uveales y melanina como posibles candidatos a autoantígenos; sin embargo, muchos intentos para inducir inflamación ocular en animales de experimentación con dosis repetidas de extracto de tejido uveal no tuvieron éxito para inducir la enfermedad.

Aunque en humanos no se han podido aún aislar los autoantígenos específicos para producir cuadros de uveoretinitis, se considera ya indudable el papel de la autoinmunidad como responsable de algunos cuadros como son: Enfermedad de Behcet, Vogt-Koyanagi-Harada y Pars Planitis así como la oftalmía simpática (1).

En la inflamación uveal la respuesta mediada por células "T" es el más importante mecanismo de daño tisular (2).

En virtud de que el proceso inflamatorio es el elemento que influye directamente en la severidad del cuadro, en las complicaciones y en el pronóstico visual, la terapia

**antiinflamatoria es la de mayor importancia en esta patología y sobre lo cuál se centra mayor número de investigaciones.**

**Los corticoesteroides son los agentes más utilizados en virtud de su fácil administración, potente acción antiinflamatoria y accesibilidad a ellos. Su modo de acción es a través de varios mecanismos. En el caso de las uveítis posteriores se emplean por vía periocular, subconjuntival y sistémica. Los esteroides por vía sistémica afectan el metabolismo de las grasas, proteínas y glucósidos, producen gluconeogénesis, disminución de la síntesis protéica y afectan el eje hipotálamo-hipófisis-glándula suprarrenal. Influyen además en el metabolismo hidroelectrolítico originando cambios en el sistema nervioso central, disminuyen la formación de anticuerpos, retardan la capacidad de cicatrización, aumentan la acidez gástrica, disminuyen la masa muscular, favorecen osteoporosis y cataratas. Los esteroides por vía local aumentan la presión intraocular y favorecen las infecciones corneales. Esto hace de los esteroides un recurso limitado en el manejo prolongado de los pacientes con uveítis crónica o recurrentes, y en otros casos se crea resistencia a los esteroides.**

**Dentro de los inmunosupresores, la ciclofosfamida, la azatriopina y el metrotexate, son los agentes más utilizados. Los mismos han tenido éxito en pacientes con uveítis crónica resistente, debido a su efecto citotóxico el cual genera supresión de la**

inflamación y formación de anticuerpos; por su toxicidad son frecuentes muchos efectos colaterales graves como: depresión de la médula ósea, trombocitopenia, leucopenia, estomatitis, etc. Requiere personal capacitado y experiencia para manejarse, por lo que su uso en el tratamiento de la uveítis es muy limitado.

Los agentes antiinflamatorios no esteroideos se reservan a uveítis posteriores o en uveítis acompañadas de problemas articulares. Su uso es muy restringido en virtud de sus efectos secundarios y de que no tienen mayor potencia que los esteroides.

Otros agentes que se utilizan en la respuesta inflamatoria de la uveítis, están aún en investigación como la colquicina, el interferón y la bromocriptina.

En cuanto a la Bromocriptina se dice que el eje neuroendócrino ha sido implicado en jugar un papel natural inmunoregulador; de particular importancia ha sido la hormona pituitaria anterior, la prolactina. Alteraciones de los niveles de esta hormona en animales de experimentación ha resultado en cambios medibles de la respuesta inmune. Asimismo ratas hipofisectomizadas tuvieron una marcada depresión en sus anticuerpos y retrasada reacción de hipersensibilidad, mientras que la producción de prolactina exógena restauró la respuesta inmune. Por otra parte, la

observación de que la prolactina estimula la activación linfocitaria, y que ésta parece competir con la ciclosporina por la superficie celular de los linfocitos.

La secreción de prolactina puede ser suprimida por el agonista dopaminérgico bromocriptina. La administración de la bromocriptina puede disminuir la reacción de injerto contra huésped en ratones, y dado en combinación con bajas dosis de ciclosporina puede proveer una respuesta terapéutica tan efectiva como la observada con la mas alta dosis de ciclosporina sola. Se tienen reportes de tratamientos efectivos de modelos de uveítis experimental inducida por el antígeno retinal "S" con bromocriptina combinada con bajas dosis de ciclosporina (3).

En un estudio efectuado por Alan G. Palestine y cols. en el National Eyes Institute , estudiaron los efectos inmunológicos de la bromocriptina y dosis bajas de ciclosporina sobre uveítis autoinmunes experimental, inducidas en ratas Lewis por inmunización al antígeno "S", las ratas fueron tratadas con dosis subóptimas de ciclosporina sola, otro grupo con dosis de bromocriptina a razón de 1.8 mg/kg de peso por día sola, y un grupo más tratado con ambas drogas y comparados estos tres grupos con otro de ratas no tratadas en quienes se esperaba desarrollaran uveítis autoinmune experimental, respuesta proliferativa linfocitaria y anticuerpos séricos anti-antígenos-"S". La bromocriptina sola, disminuyó la incidencia de uveítis

autoinmune experimental solo en ratas hembras, no alteró la respuesta proliferativa, pero si disminuyó significativamente los títulos de anticuerpos en ratas hembras y machos. Las bajas dosis de ciclosporina disminuyeron solo parcialmente la incidencia de Uveítis autoinmune experimental en ratas hembras, pero no disminuyó los títulos de anticuerpos ni la respuesta linfocitaria proliferativa. La bromocriptina más dosis bajas de ciclosporina condujeron a una más marcada disminución de incidencia de uveítis autoinmune experimental, en los títulos de anticuerpos anti-antígenos-"S", así como en la respuesta linfocitaria proliferativa. Este estudio sugiere que la bromocriptina puede realizar la inmunosupresión equivalente a dosis bajas de ciclosporina (3).

L. Pavo Hedner y Gunnel Bynke en el hospital universitario de Punden, en Suecia, en un estudio realizado en 4 pacientes a los cuáles se les dio bromocriptina por presentar concomitantemente una iridociclitis endógena severa, problemas de hiperprolactinemia, galactorrea o enfermedad de parkinson, mostraron una mejoría importante de su cuadro de iridociclitís (4).

La prolactina es una hormona olipéptido secretada por la hipófisis anterior, ésta es capaz de inducir una actividad incrementada de la enzima ornitina descarboxilasa en

linfocitos, un paso enzimático integralmente involucrado en la iniciación de la respuesta inmune (5,6).

Varias investigaciones han demostrado que una disminución en la prolactina sérica, resulta en un deterioro de la respuesta inmune , al parecer por la disminución de la producción de anticuerpos; y otros autores sugieren que el mecanismo de acción es a través de la disminución de la producción linfocitaria (7-10).

Muchas inflamaciones oculares son crónicas y requieren tratamiento prolongado, por lo que minimizar la toxicidad es importante. La bromocriptina, derivado del ácido lisérgico, cuya dosis requerida para la supresión de somatotrofina en la acromegalia es de 10 a 60 mgs. por día. La dosis requerida para inhibir la prolactina es de 5 a 7 mgs por día.

Las acciones farmacológicas de la bromocriptina obedecen a estimulación de receptores de dopamina en el sistema nervioso central, sistema cardiovascular y eje hipotálamo-hipófisis-intestinal. Se absorbe con rapidez en el tracto gastrointestinal aunque en tan solo un 30% de la dosis administrada; y la concentración máxima en plasma ocurre entre una hora y media y tres horas después de su administración. La mayoría de sus metabolitos se excretan por bilis. Sus efectos secundarios se

relacionan por su actividad como agente dopaminérgico, y en el tratamiento inicial se presentan: náuseas, vómitos e hipotensión postural. No produce actividad uterina y en el tratamiento prolongado puede provocar estreñimiento, eritromialgia, discinesia, intolerancia al alcohol y vasoespasmo digital (11).

Sus efectos secundarios pueden ser prevenidos o minimizados iniciando la terapia con dosis bajas (1.25 mgs), dados a la hora de acostarse o con los alimentos, la dosis debe ser gradualmente aumentada sobre días o semanas hasta que ésta alcance la respuesta terapéutica (12).

La presentación comercial es el nosilato de bromocriptina (parlodel), en tabletas de 2.5 mgs, y cápsulas de 5 mgs. La dosis máxima es de 100 mgs. por día.

Por los antecedentes que se presentan, se plantea la alternativa de la utilización de bromocriptina como coadyuvante en el tratamiento de uveítis crónica difusa que dependen del uso de esteroides orales y que al suspender éstos, o disminuir las dosis presentan reactivación del cuadro uveítico, llevando al uso prolongado de los esteroides y por consiguiente a un aumento del riesgo de desencadenar sus efectos colaterales y secundarios, que muchas de las ocasiones son mas agresivos que los que se pudieran presentar con la administración de bromocriptina (13-17).

## **JUSTIFICACIÓN**

En nuestro medio, la uveítis que se presenta como respuesta de origen autoinmune es una patología frecuente, que ocupa en nuestro servicio un grupo numeroso de pacientes que requieren control y seguimiento, con la aparición de cada vez más casos nuevos.

La terapia convencional para estos casos con antiinflamatorios esteroideos, inmunoreguladores y antiinflamatorios no esteroideos no da los mismos resultados satisfactorios en todos los pacientes, ya sea por resistencia al tratamiento o por la necesidad de suspenderlo por lo efectos colaterales, lo que trae como consecuencia que se deteriore más la visión y que se presenten complicaciones que ensombrecen el pronóstico visual del paciente.

Por tal motivo, se justifica el manejo con bromocriptina como una alternativa más en el tratamiento de la uveítis recidivante en casos seleccionados de pacientes que no sufren mejoría, o que al suspender los esteroides o discontinuarlos presentan reactivación del cuadro uveítico; considerando que son mayores los beneficios que los riesgos de secuelas y complicaciones con el uso de la bromocriptina esta se pudiera ofrecer como una opción en el manejo.

## **OBJETIVO**

Evaluar a la bromocriptina como coadyuvante antiinflamatorio en el control de la uveítis crónica autoinmune dependiente de esteroides orales

Disminuir el uso de esteroides orales en pacientes con uveítis crónica autoinmune dependiente de ellos, mediante el uso de bromocriptina, sin reactivación del cuadro uveítico.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Se conoce en nuestro medio con certeza la utilidad de la bromocriptina como coadyuvante en el tratamiento del control de las uveítis crónicas autoinmunes?

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

La bromocriptina es capaz de controlar la uveítis crónica autoinmune en pacientes dependientes de esteroides orales.

## **TIPO DE DISEÑO**

Ensayo clínico.

Los objetivos de este tipo de diseños son, probar hipótesis etiológicas, y estimar los efectos sobre la salud a largo plazo.

Probar la eficacia de las intervenciones para modificar el estado de salud.

Señalar la factibilidad de las intervenciones en las poblaciones.

Los ensayos clínicos pueden subdividirse en: Ensayos terapéuticos y Ensayos profilácticos.

Dentro de las características que deben de tener los ensayos clínicos tenemos:

- Asignación aleatoria
- Grupo control
- Evaluación ciego, doble ciego o triple ciego.

Las ventajas de la asignación aleatoria son:

- Se elimina el sesgo de selección por parte de los participantes y de los investigadores.
- Tiende a formar grupos que son comparables.
- Dá validez al tratamiento estadístico de los datos.

Las desventajas en el diseño de los ensayos clínicos son:

- Para que un paciente sea elegible no deberá tener muy importantes indicaciones y/o contraindicaciones para cualquiera de los tratamientos utilizados.
- No se deben incluir los pacientes en condiciones físicas precarias

- A los que cambian posteriormente a la asignación aleatoria su esquema inicial de tratamiento son eliminados o considerados por separado por el análisis.
- En ocasiones se puede requerir de mucho tiempo de seguimiento de los pacientes para observar el fenómeno de interés.
- En ocasiones se puede requerir de un gran número de pacientes para obtener diferencias estadísticamente significativas.
- Los medicamentos pueden resultar inaceptables para los médicos y para los pacientes.
- Consideraciones éticas (18-20).

## **PACIENTES Y MÉTODO**

El estudio se realizó en el Instituto de Oftalmología "Fundación Conde de Valenciana" en el departamento de uvea en el periodo comprendido entre agosto de 1993 y enero de 1994.

Se incluyeron todos aquellos pacientes con diagnóstico de uveítis crónica autoinmune en cualquiera de sus variedades y que estuvieran en tratamiento con

esteroides orales; se consideró también el antecedente de reactivaciones del cuadro uveítico al intentar disminuir la dosis de esteroides.

A todos los pacientes se les realizó una valoración oftalmológica completa que incluía: agudeza visual, tensión intraocular con tonómetro de aplanación, biomicroscopía de segmento anterior, gonioscopía y estudio de fondo de ojo bajo dilatación con tropicamida y fenilefrina. También se les realizó un estudio físico con estudios de laboratorio y gabinete apoyados por el servicio de medicina interna del instituto. La exploración oftalmológica fue realizada por dos médicos adscritos del servicio de uvea, para la clasificación de la inflamación ocular y la respuesta al tratamiento.

La selección para la elección del tratamiento fue en forma aleatoria simple y los médicos que valoraron al paciente desconocían el esquema de tratamiento al que estaba sometido el paciente (doble ciego).

Se creó un formato de recopilación de la información en la que se incluían todos los datos anteriormente mencionados y la evolución y seguimiento del paciente (Anexo 1).

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

**Pacientes con diagnóstico de uveítis crónica autoinmune dependientes de esteroides orales.**

**Pacientes que presentan reactivación del cuadro uveítico al disminuir o suspender esteroides.**

**Cualquier edad y sexo.**

**Niveles de prolactina en la valoración pre-estudio dentro de límites normales**

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

**Pacientes con uveítis crónica de cualquier otra etiología que no se considere autoinmune**

**Pacientes con uveítis crónica autoinmune incontrolada a pesar de estar bajo tratamiento con esteroides.**

**Pacientes con alteraciones sistémicas importantes que no permitieran la utilización de la bromocriptina (gastritis, úlcera péptica, pacientes con niveles bajos de prolactina)**

**Pacientes embarazadas**

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

**Pacientes que presenten en el transcurso del estudio opacidad corneal que no permita valorar biomicroscópicamente**

**Pacientes que en el transcurso del estudio se embaracen**

**Pacientes que presenten intolerancia a la bromocriptina**

**Pacientes que no acudan a sus citas de control y seguimiento**

## **DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES**

**Tratamiento del padecimiento:** Variable dependiente, cualitativa, nominal. Se mencionará mas adelante la asignación y manera de administración así como criterios de evolución del padecimiento de cada uno de los grupos.

**Evolución del cuadro inflamatorio:** Variable independiente, cuantitativa, ordinal. La valoración de la evolución consideró varios parámetros, los cuáles serán mencionados mas adelante.

**Edad:** Variable de control, independiente, cuantitativa, intervalo. Se anotó la edad en años cumplidos.

**Sexo:** Variable de control, independiente, cualitativa, nominal dicotómica. Se anotó el fenotípicamente aparente. Masculino o Femenino.

**Agudeza Visual:** Variable de control, independiente, cuantitativa, ordinal. Se tomó con cartilla de snellen con los parámetros ya establecidos para su medición y se anotó en términos de 20/n

**Tensión Intraocular:** Variable de control, independiente, cuantitativa, de razón. Se tomó con tonómetro de schiötz y se registro en mm/hg según lo marcara la conversión estipulada en la tabla anexa del tonómetro.

**Biomicroscopía del segmento anterior:** Variable independiente para categorizar la evolución del padecimiento de acuerdo a celularidad encontrada en cámara anterior, se evaluó mediante escala de medición ordinal, y se realizó por dos médicos adscritos del servicio de uvea que desconocían el tipo de tratamiento al que estaba sometido el paciente. De la misma manera se valoró celularidad vítrea.

**Celularidad en cámara anterior:**

**cuadro 1**

|          |                |
|----------|----------------|
| LEVE     | 0 - 7 CÉLULAS  |
| MODERADA | 8 - 30 CÉLULAS |
| SEVERA   | > 31 CÉLULAS   |

CUADRO MODIFICADO DE HOGAN et al (21).

**Celularidad en Vítreo:**

**cuadro 2**

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| <b>LEVE</b>     | <b>0 - 20 CÉLULAS</b>   |
| <b>MODERADO</b> | <b>21 - 100 CÉLULAS</b> |
| <b>SEVERO</b>   | <b>&gt; 101 CÉLULAS</b> |

**CUADRO MODIFICADO DE KIMURA et al (22).**

**La celularidad en cámara anterior se valoró mediante biomicroscopía con técnica de retroiluminación; la celularidad vítrea se midió con lente de goldman mediante retroiluminación (técnica modificada de kimura).**

## **TERAPÉUTICA EMPLEADA:**

### **GRUPO EXPERIMENTAL:**

a) Dosis de esteroide oral con la cual se mantenía el cuadro uveítico inactivo

b) Bromocriptina:

-SEMANA 1 = 1.25 mgs. por las noches

-SEMANA 2 a 4 = 2.50 mgs. por las noches

-SEMANA 5 a 6 = 2.50 mgs. por las noches y 1.25 mgs. al medio día.

-SEMANA 7 a 10 = 2.50 mgs. por las noches y 2.50 mgs. al medio día

-SEMANA 11 A 12= 2.50 mgs. por las noches.

A partir de la cuarta semana se disminuyó la dosis de esteroide oral y se administró la dosis inmediata superior de bromocriptina, en caso de no presentar reactivación del cuadro dentro de la primer semana, se siguió el esquema de administración del fármaco y se continuó disminuyendo el esteroide hasta discontinuarlo. La dosis de prednisona se disminuyó paulatinamente 5 mgs. en cada reducción.

c) Se administró Homatropina al 1% y esteroide tópico en caso de involucro de segmento anterior.

## **GRUPO CONTROL**

a) Continuaron con su dosis de prednisona con la que se tenía controlado el cuadro uveítico; la cual se empezó a disminuir de 5 en 5 mgs. a la par con el grupo experimental sin agregar en este grupo la bromocriptina. En caso de presentarse reactivación del cuadro se regresó a la dosis inmediata superior que controlaba el cuadro; y si continuó se calculará la dosis a razón de 1 a 1.5 mgs/kg/día del medicamento dividido en dos dosis.

b) Tratamiento con Homatropina al 1% y esteroides tópicos en caso de involucro de cámara anterior

En ambos grupos se administraron en caso requerido en el transcurso del estudio beta-bloqueadores (timolol al 0.5% ) si se presentó hipertensión intraocular.

El seguimiento de los pacientes se realizó cada semana durante el primer mes y posteriormente cada quince días hasta el final del estudio. En cada visita se realizó estudio oftalmológico completo, así como valoración integral orientada hacia la identificación de efectos indeseables de los medicamentos

## **PARÁMETROS DE EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL MEDICAMENTO**

**Respuesta inflamatoria:** Se midieron los hallazgos biomicroscópicos en cruces, para categorizarse en escala ordinal y los parámetros a evaluar son:

**Depósitos retroqueráticos:**

- 0 = Ningún depósito retroquerático.
- + =Depósitos mínimos. Solo se sitúan en un cuadrante de la córnea.
- ++ =Depósitos moderados. Se sitúan hasta en dos cuadrantes de la córnea
- +++ =Depósitos abundantes. Se encuentran difusos en 3 a 4 cuadrantes de la córnea.

**Celularidad en Cámara anterior y vítreo:** Se clasificó de acuerdo a los cuadros de Hogan y Kimura modificados mencionados anteriormente.

**Proteínas en cámara anterior:**

- 0 =No flare
- + =Flare mínimo. Apreciación dudosa entre dos observadores.
- ++ =Flare moderado. Apreciación franca de acuerdo a los dos observadores
- +++ =Flare severo. Densidad importante del hallazgo en cámara anterior de acuerdo a los dos observadores.

**Sinequias posteriores o periféricas.** Se midieron de acuerdo a la cantidad en grados que abarquen.

**Opacidades en cristalino.** Se anotaron las zonas del cristalino afectadas y se categorizó en 0 a +++ dependiendo si no se encontraba, si existía en forma leve, moderada o severa, respectivamente.

**Comportamiento de Tensión intraocular.**

Aumento leve = 23 a 26 mmHg

Aumento moderado = 27 a 30 mmHg

Aumento severo = Mayor de 31 mmHg.

**RESPUESTA FAVORABLE AL TRATAMIENTO:** Cuando disminuían o desaparecían los signos y síntomas que conformaban el cuadro inflamatorio aún disminuyendo la dosis de esteroides e incrementando la de bromocriptina, así como la ausencia de efectos secundarios del medicamento.

**RESPUESTA DESFAVORABLE AL TRATAMIENTO:** Se considera cuando el paciente continua con los mismos signos y síntomas o que hayan aumentado y que para su disminución se requiera incrementar nuevamente la dosis de esteroides orales; o cuando los efectos secundarios de la bromocriptina sean intolerables y obliguen a la suspensión del medicamento.

#### **DETERMINACIÓN DE PROLACTINA PRE-ESTUDIO**

Los valores normales fluctúan entre 5 y 10 mg/ml y son menores en forma normal en hombres que en mujeres.

**UVEÍTIS CRÓNICA AUTOINMUNE:** Se consideraron entidades ya conocidas como la Pars Planitis, Uveitis intermedia, Síndrome de Voght-Koyanagi-Harada, Oftalmía simpática y Enfermedad de Behcet.

#### **IMPLICACIONES ÉTICAS**

Se consideró que durante el seguimiento de los pacientes existía la posibilidad de una evolución tórpida con alguno de los dos esquemas de tratamiento, por lo que si esto sucedía, el paciente pasaría a formar parte del grupo contrario al que se encontraba inicialmente y en su defecto se eliminaría del estudio.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La información se manejó en una microcomputadora PC, y el análisis se calculó mediante la utilización de paquetes estadísticos como Epi-Info, Epistat. Se calcularon frecuencias simples, proporciones, medidas de tendencia central, Chi cuadrada, significancia estadística con un nivel de confiabilidad del 95%.

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 16 pacientes, 8 en el grupo experimental y 8 del grupo control. El promedio de edad del grupo total fue de 28.2 años (SD 6.3), no se logró documentar diferencia estadística significativa entre la edad de ambos grupos como se muestra en la siguiente tabla.

**CUADRO 3**

| GRUPO        | EDAD PROMEDIO | SD  |
|--------------|---------------|-----|
| EXPERIMENTAL | 26.3 AÑOS     | 4.2 |
| CONTROL      | 27.6 AÑOS     | 5.1 |

**p > 0.05**

En cuanto a sexo 10 pacientes correspondieron al sexo femenino (65%) y 6 al masculino (35%), sin encontrar diferencias estadísticas significativas en la distribución por sexo de los grupos ( $p > 0.05$ ).

El tiempo de evolución promedio en ambos grupos fue de 2 años con un rango de 1 a 3 años, y ambos grupos presentaban un tiempo de control con esteroides muy similar a su tiempo de evolución.

El diagnóstico establecido en los 16 pacientes fue Voght-Koyanagi-Harada (100%).

Los niveles de prolactina encontrados en el seguimiento se muestran en el cuadro siguiente:

**CUADRO 4**

| GRUPO        | PRE-ESTUDIO        | 6ta. SEMANA        | 12va. SEMANA       |
|--------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| EXPERIMENTAL | 7.2 mg/ml (SD 1.2) | 6.1 mg/ml (SD 0.9) | 7.3 mg/ml (SD 1.1) |
| CONTROL      | 6.9 mg/ml (SD 0.9) | 7.1 mg/ml (SD 1.3) | 6.9 mg/ml (SD 1.1) |

**P > 0.05**

En el grupo experimental a la 5ta. semana 7 pacientes mostraron un discreto descenso de los niveles de prolactina sin ameritar la suspensión del fármaco. El comportamiento de la agudeza visual fue como se ilustra en los cuadros siguientes:

**CUADRO 5**  
**PRE-ESTUDIO**

| <b>AGUDEZA VISUAL</b> | <b>EXPERIMENTAL</b> | <b>CONTROL</b> |
|-----------------------|---------------------|----------------|
| 20/200 O PEOR         | 5 PAC. (62.5%)      | 6 PAC. (75%)   |
| 20/50 A 20/180        | 2 PAC. (25%)        | 1 PAC. (12.5%) |
| 20/40 O MEJOR         | 1 PAC. (12.5%)      | 1 PAC. (12.5%) |

$p > 0.05$

**CUADRO 6**  
**SEXTA SEMANA**

| <b>AGUDEZA VISUAL</b> | <b>EXPERIMENTAL</b> | <b>CONTROL</b> |
|-----------------------|---------------------|----------------|
| 20/200 O PEOR         | 4 PAC. (50%)        | 4 PAC. (50%)   |
| 20/50 A 20/180        | 3 PAC. (37.5%)      | 3 PAC. (37.5%) |
| 20/40 O MEJOR         | 1 PAC. (12.5%)      | 1 PAC. (12.5%) |

$p > 0.05$

**CUADRO 7**  
**DOCEAVA SEMANA**

| <b>AGUDEZA VISUAL</b> | <b>EXPERIMENTAL</b> | <b>CONTROL</b> |
|-----------------------|---------------------|----------------|
| 20/200 O PEOR         | 4 PAC. (50%)        | 4 PAC. (50%)   |
| 20/50 A 20/180        | 2 PAC.(25%)         | 3 PAC (37.5%)  |
| 20/40 O MEJOR         | 2 PAC. (25%)        | 1 PAC. (12.5%) |

**p > 0.05**

En las valoraciones de la primera, cuarta, y décima semanas el comportamiento de la agudeza visual fue muy similar a la descrita en los cuadros anteriores, sin mostrar diferencias estadísticas significativas ( $p > 0.05$ ).

La tensión intraocular se comportó en las valoraciones del seguimiento como se muestra en el cuadro siguiente:

CUADRO 8

TENSIÓN INTRAOCULAR PROMEDIO EN mmHg

| VALORACIÓN    | EXPERIMENT.   | CONTROL       | p      |
|---------------|---------------|---------------|--------|
| PRE-ESTUDIO   | 14.6 (SD 3.1) | 15.1 (SD 2.8) | > 0.05 |
| 1a. SEMANA    | 14.2 (SD 2.6) | 14.3 (SD 2.0) | > 0.05 |
| 4ta. SEMANA   | 14.0 (SD 1.8) | 14.0 (SD 2.1) | > 0.05 |
| 6ta. SEMANA   | 14.7 (SD 2.0) | 15.2 (SD 3.0) | > 0.05 |
| 10ma. SEMANA  | 14.3 (SD 1.6) | 17.6 (SD 2.1) | > 0.05 |
| 12ava. SEMANA | 14.6 (SD 0.9) | 16.3 (SD 2.0) | > 0.05 |

Dentro de los parámetros de mayor interés en nuestro estudio sin lugar a dudas es el comportamiento de la inflamación; se encontró que en pacientes del grupo experimental se logró un decremento promedio de la utilización de esteroides de hasta 25 mgs por día sin encontrar reactivación del cuadro uveítico, en cambio en los pacientes del grupo control en ninguno de ellos se logró disminuir la dosis mas de 15 mgs, ya que presentaron reactivación del cuadro.

No se suspendió la administración de bromocriptina en ningún paciente y no se lograron documentar efectos adversos ni colaterales en ninguno de los dos grupos.

En cuanto a las variables de control que se consideraron se comportaron en forma similar en ambos grupos sin lograr documentar diferencias estadísticas significativas en ninguno de ellos por lo que no se mencionan en el reporte de nuestros resultados por no ser el objetivo primordial de nuestro trabajo.

## **CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN**

Por los resultados obtenidos podemos concluir que la bromocriptina es un medicamento que puede actuar como coadyuvante en el tratamiento de la uveítis crónica autoinmune, permitiendo disminuir en forma importante la administración de esteroides orales sin presentar recurrencias inflamatorias.

La Bromocriptina según pudimos documentar no presenta efectos colaterales ni secundarios importantes que puedan ocasionar daños irreversibles en nuestros pacientes.

Debemos sin embargo, actuar con cautela y utilizarla solamente en pacientes en quienes se presentan efectos adversos graves con la utilización de esteroides orales.

Es importante realizar un estudio con mayor número de pacientes y un tiempo de seguimiento mas prolongado para documentar de manera más certera los efectos a largo plazo que pudiéramos tener con la bromocriptina.

## REFERENCIAS

- 1.- **Inflamación intraocular y uveítis. Basic and clinical science course. Sección 9. American Academy of ophthalmology. 1993: 56.**
- 2.- **Duke-Elder Lecture. New concepts in the role of autoimmunity in the pathogenesis of uveitis. John V. Forester Eye 1992; 6: 433-446.**
- 3.- **Wacker WB, Litons MM Experimental allergic uveitis. Homologous retina as uveitogenic antigen. Nature 1965; 206:253-258.**
- 4.- **Smolin O, O'Connor GR. Ocular immunology. Philadelphia 1981.**
- 5.- **Palestine MC, Nussenblatt O, et al. Bromocriptina and low dose cyclosporine in the treatment of experimental autoimmune uveitis in the rat. The Journal of clinical Investigation Inc 1978; 79: 1078-1081.**
- 6.- **Hedner LP, Bynke G. Endogenous iridocyclitis relieved during treatment with bromocriptine. AJO 1985;100 (4): 618-619.**

- 7.- Rusell DH, Larson DF, Copeland JG. Cyclosporine inhibits prolactin induction of ornithine decarboxylase in rat tissues. *Mol cell. Endocrinol* 1984; 35: 159-166.
- 8.- Rusell DH, Larson DF. Prolactin-induced polyamine biosynthesis in spleen and thymus: specific inhibition by cyclosporin. *Inmunopharmacol* 1985; 9: 165-174.
- 9.- Nagy E, Berczi I, Friesen HG. Regulation of immunity in rats by lactogenic and growth hormones. *Acta endocrinol* 1983; 102: 351-357.
- 10.-Berczi IE, Nagy SI, Kovacs K. Pituitary hormone and contact sensibility in rats. *Allergy* 1983; 38: 325-330.
- 11.-Berczi IE, Nagy SI, Kovacs K. The influence of pituitary hormones on adjuvant arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 682-688.
12. Nagy E, Berczi GE, Wren SL Kovacs K. Immunoregulation by bromocriptine. *Inmunopharmacol* 1983; 6: 231-243.
- 13.-Goodman A, Gilman G, Rall TW. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 7ma. Ed. 1989; 464, 892, 895, 1303.

14.-Vance MI, Evans WS, Turner MO. Bromocriptine. *Annals of Internal Medicine* 1984; 100: 78-91.

15.-Wass Ja, Williams J. Bromocriptine in manegement of large pituitary tumours. *Br Medical Journal* 1982; 284: 1908-11.

16.-Rasmussen S. Prolactine secretion and menstrual function after long-term bromocriptine treatment. *Fertility and sterility* 1987; 48 (4): 550-554.

17.-Cuellar FG. Bromocriptine mesylate (parlodel) in the manegement of amenorrhea-galactorrhea associated with hiperprolactinemia. *Obstetricia and Gynecology* 1980; 55(3): 278-284.

18.-Bauman KE. Research methods for community healt and welfare. Oxford University Press. New York. 1980.

19.-Kleinbaum DG, Dupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic research. Principles and quantitative methods. Lifetime learning publications. California 1982.

20.-MausnerJS, Kramer S. Epidemiology and introductory text. WB saunders company. Philadelphia 1985.

21.- Hogan MJ, Kimura SJ, Thygeson P. Signs and symptoms of uveitis: I. anterior uveitis. Am J Ophthalmol 1959; 47: 155-170.

22.-Kimura SJ, Thygeson P, Hogan MJ. Signs and symptoms of uveitis: II. Classification of the posterior manifestations of uveitis. Am J Ophthalmol 1959;54:171.

## ANEXO 1

### INSTRUMENTO DE RECOPIACIÓN DE DATOS

PRE-ESTUDIO:

FECHA: \_\_\_\_\_

NOMBRE: \_\_\_\_\_ PESO: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_ SEXO \_\_\_\_\_ TA: \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_

| HALLAZGOS    | NORMAL | ANORMAL | DESCRIBIR ANL. |
|--------------|--------|---------|----------------|
| CABEZA       |        |         |                |
| CUELLO       |        |         |                |
| CORAZÓN      |        |         |                |
| PULMONES     |        |         |                |
| ABDOMEN      |        |         |                |
| PIEL         |        |         |                |
| EXTREMIDADES |        |         |                |
| NEUROLÓGICO  |        |         |                |
| OTROS        |        |         |                |

NIVELES DE PROLACTINA: INICIAL

6ta. SEMANA

12ava. SEM.

SEMANA

No. = 6

4 10 12

FECHA \_\_\_\_\_

NOMBRE \_\_\_\_\_

PESO \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_\_

SEXO \_\_\_\_\_ TA \_\_\_\_\_

FC \_\_\_\_\_

| HALLAZGOS    | NORMAL | ANORMAL | DESCRIBIR ANL |
|--------------|--------|---------|---------------|
| CABEZA       |        |         |               |
| CUELLO       |        |         |               |
| CORAZÓN      |        |         |               |
| PULMONES     |        |         |               |
| ABDOMEN      |        |         |               |
| PIEL         |        |         |               |
| EXTREMIDADES |        |         |               |
| NEUROLÓGICO  |        |         |               |
| OTROS        |        |         |               |

**NIVEL DE PROLACTINA: INICIAL 6ta. SEMANA 12ava. SEMANA**

---

| PARAM.       | PRE-EST. | 1 SEM | 4 SEM | 6 SEM | 10 SEM | 12 SEM |
|--------------|----------|-------|-------|-------|--------|--------|
| DE<br>CONTR. |          |       |       |       |        |        |
| AV           |          |       |       |       |        |        |
| DRQ          |          |       |       |       |        |        |
| CEL.CA       |          |       |       |       |        |        |
| FLARE        |          |       |       |       |        |        |
| SINEQ.       |          |       |       |       |        |        |
| CRIST.       |          |       |       |       |        |        |
| CEL.VIT      |          |       |       |       |        |        |
| TIO          |          |       |       |       |        |        |

## **AGRADECIMIENTO**

**A DIOS ...** Por el gran regalo de unos **PADRES** maravillosos,

**A CARLOS**, quien con su amor y apoyo me ayudó a llegar a la meta.

**A MIS HERMANOS**, Lily, Chavo, Güicho por su apoyo incondicional.

**A MI SOBRINO LUIS ...** Por su presencia.

**A MIS ABUELOS , TIOS Y PRIMOS ...** Por creer en mi.

**A MIS AMIGOS Y MAESTROS ...** por sus consejos y enseñanzas.