

11213



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

UNIDAD DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

ISSSTE

FALLA DE ORIGEN



EFFECTOS DEL TRATAMIENTO  
CON BROMOCRIPTINA EN EL  
BOCIO DIFUSO TÓXICO

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA

DRA. DIANA LECHUGA MARTÍN DEL CAMPO

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 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.



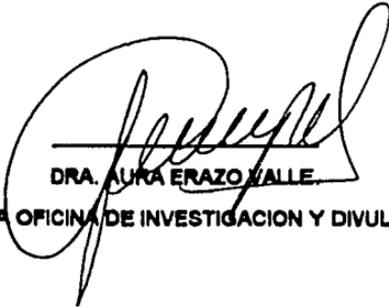
**DR. MIGUEL ANGEL GUILLEN GONZALEZ.**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y ASESOR DE LA TESIS.**



**DR. JESUS REY GARCIA FLORES**

**COORDINADOR DE ENSEÑANZA DE MEDICINA INTERNA**



**DRA. AURA ERAZO VALLE**

**JEFE DE LA OFICINA DE INVESTIGACION Y DIVULGACION.**



**DR. EDUARDO LLAMAS GUTIERREZ.**

**COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.**



**JEFATURA DE ENSEÑANZA**

## **EFFECTOS DEL TRATAMIENTO CON BROMOCRIPTINA EN EL BOCIO DIFUSO TOXICO**

### **R E S U M E N**

**INTRODUCCION:** En algunos estudios la prolactina (PRL) ha mostrado regular la respuesta inmune; en ratas la inhibición de PRL con bromocriptina (BREC), disminuye la respuesta al Adyuvante de Freund y en humanos hay mejoría de algunas enfermedades autoinmunes. El presente trabajo se realizó con el objeto de observar la respuesta a BREC, en una enfermedad autoinmune: El Bocio Difuso Tóxico (BDT).

**MATERIAL Y METODOS:** Se estudiaron 13 pacientes con BDT, de entre 16-70 años de edad, sin tratamiento previo. **DISEÑO EXPERIMENTAL:** El paciente recibió una dosis de BREC de 2.5mg y fue citado cada dos semanas, al inicio y en cada visita fue entrevistado y explorado, y se realizaron los siguientes exámenes: Captación de T3 por resina (CT3R), Tiroxina (T4), Índice de Tiroxina libre (ITL) y Hormona Estimulante del Tiroides (TSH). **RESULTADOS:** Al ser analizadas las variables de sintomatología, signos y perfil tiroideo, por ANOVA y "t" de Student, no se encontró diferencia estadística importante entre las variables estudiadas al comparar el período control y las semanas de tratamiento. **CONCLUSIONES:** La BREC no modifica el estado autoinmune de los pacientes con BDT, cuando se administra por un período de 8 semanas a una dosis de 2.5 mg.

## DEDICATORIAS.

A mis Padres, por ser ejemplo de honestidad y dedicación. Gracias, por que todo lo que soy y todo lo que tengo, se lo debo a ustedes.

A Balo, Guero y Yeya, por su cariño y apoyo.

A Ceci y Ale, gran parte de mi inspiración.

A mis amigos, por qué gracias a su amistad y compañía, estos tres años fueron mas fáciles en todos aspectos.

A Angeles, Lupita y Magda por su ayuda incondicional.

Al Dr. Guillén, por haber sido como un segundo padre para todos nosotros.

A la Dra. Alma, Dr Irineo y Dr Héctor, muchas gracias por su contribución para nuestra formación.

Y a tí, por ser la fuerza que motivo a la realización de mi especialidad y por ser la principal fuente de inspiración.

## **I N D I C E.**

<b>I.- INTRODUCCION .....</b>	<b>1</b>
<b>II.-MATERIAL Y METODOS .....</b>	<b>4</b>
<b>III.-RESULTADOS .....</b>	<b>8</b>
<b>IV.-DISCUSION .....</b>	<b>11</b>
<b>V.- CONCLUSIONES .....</b>	<b>12</b>
<b>VI.-CUADROS Y FIGURAS .....</b>	<b>13</b>
<b>VII.-REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....</b>	<b>21</b>

## I.-INTRODUCCION.

La enfermedad de Graves Basedow o Bocio difuso tóxico es debido a la producción de anticuerpos contra el receptor de Hormona Estimulante del Tiroides (TSH), que al unirse a ellos produce una estimulación de la célula tiroidea al igual que TSH (1-2). Estos anticuerpos, son formados debido a disturbios en la homeostásis del sistema inmune aún no bien definidos (3-4). El tratamiento del hipertiroidismo con drogas antitiroideas como el metimazol o el propiltiouracilo, puede ser acompañado por remisión de la enfermedad (5-6); estas drogas tienen acciones inmunosupresivas, lo cuál contribuye a lograr remisiones permanentes (7). Aún así, el grado de remisión varía ampliamente en diferentes estudios, por razones inciertas (8-9). Se considera que el 38 a 46% de pacientes portadores de la enfermedad, presentan recaída , como lo reporta el grupo Europeo en su estudio multicéntrico y el Grupo Japones (10-11).

Por otro lado, tenemos que el sistema neuro-endócrino e inmune están íntimamente ligados e incluyen una comunicación bidireccional. Un circuito regulatorio completo entre el sistema inmune y neuro-endócrino se ha postulado en recientes estudios (12) Las células del sistema inmune expresan RNAm de hormona corticotropa, hormona de crecimiento, hormona estimulante del tiroides y Prolactina (PRL). Además ellas también sintetizan estas hormonas y tienen receptores para ellas.

En especial la PRL tienen un papel importante en la regulación de la función inmune (13). Tiene la habilidad de promover el crecimiento y/o diferenciación celular en muchos tejidos y tiene también funciones como inmuno-estimulador. Se ha mostrado recientemente hiperprolactinemia en hombres y mujeres embarazadas con lupus eritematoso sistémico (LES), y observaciones clínicas y estudios experimentales sugieren que la PRL puede ser importante en la patogénesis del LES y posiblemente de otras enfermedades autoinmunes.

La PRL tiene hasta 80 funciones diferentes en el organismo entre las que se destacan para nuestro interés que: las células del sistema inmune, sintetizan PRL y expresan RNAm y receptores para la hormona, además sintetizan la interleucina-1 (IL-1), la interleucina-6 (IL-6), el Gamma interferón, el Factor de necrosis tumoral, el factor activador plaquetario y la sustancia P, las cuáles a su vez participan en la liberación de la PRL (15). La PRL está implicada en la patogénesis de la Artritis Adyuvante (16), restaura la inmuno-competencia en modelos experimentales. Los estudios "in vitro" sugieren que los linfocitos son un órgano blanco importante de la PRL circulante (17). Los anticuerpos contra PRL inhiben la proliferación linfocitaria, además se ha demostrado que la PRL es un comitógeno de Concanavalina A e induce los receptores para interleucina-2 en la superficie de los linfocitos (18). La PRL estimula la ornitín Descarboxilasa y activa la protein-quinasa A en los linfocitos, esta última es una enzima pivote en la diferenciación, proliferación y función de los mismos (18). Se tiene evidencia de que la ciclosporina A interfiere en la unión de PRL a sus receptores en los linfocitos (19), modificando así en un momento dado la respuesta inmune. Como

se mencionó antes, en pacientes con LES se ha encontrado hiperprolactinemia y en pacientes con fibromialgia, artritis reumatoide y dolor lumbar, presentan hiperprolactinemia marcada en respuesta a la estimulación con hormona liberadora de tiotropina. En la uveítis autoinmune experimental, así como en pacientes con uveítis no asociada a espondiloartropatías y en pacientes con artritis psoriásica se ha observado que pueden responder al tratamiento con bromocriptina (BREC) (20). La supresión de PRL circulante con BREC parece mejorar el efecto inmunosupresivo de la ciclosporina A, disminuyendo así su toxicidad. La PRL también ha demostrado ser marcador de rechazo en pacientes con trasplante de corazón (21).

Tomando en cuenta lo anterior, creemos que el Bocio Difuso Tóxico al ser una enfermedad autoinmune, podría presentar alguna mejoría al provocar inhibición de la Prolactina con Bromocriptina, disminuyendo así la respuesta inmune y por lo tanto ser un tratamiento etiológico más congruente y con menos yatrogenia y efectos colaterales que los mostrados con los antitiroideos (metimazol), lodo 131 y con cirugía.

## **II.- MATERIAL Y METODOS.**

**PACIENTES.**-El protocolo fué aprobado en noviembre de 1992 por el Departamento de Investigación y Etica del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del ISSSTE. Se captaron 15 pacientes con enfermedad de Graves Basedow en la consulta externa del servicio de Endocrinología, de los cuales se obtuvo el consentimiento informado.

### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

- 1.-Pacientes con bocio difuso tóxico.
- 2.-Edad de 18 a 70 años.
- 3.-Ambos sexos.
- 4.-Sin enfermedad concomitante.
- 5.-No haber recibido tratamiento previo.

Se definió la presencia de bocio difuso tóxico por parámetros clínicos, de laboratorio y gabinete. Entre los clínicos los pacientes deberían de presentar por

lo menos 5 de los siguientes datos: nerviosismo, intolerancia al calor, pérdida de peso, exoftalmos, temblor distal, hiperdefecación, hiperhidrosis, palpitaciones, taquicardia, reflejos osteotendinosos aumentados en su fase de relajación, piel caliente, insomnio, disnea y astenia. En los parámetros de laboratorio deberían presentar Captación de T3 por resina (CT3R) mayor de 45%, Tiroxina (T4) mayor de 12.1 mcg/ml, índice de tiroxina libre (ITL) mayor de 13, Hormona Estimulante del tiroides (TSH) menor de 0.04 mUI/ml . El gammagrama tiroideo debería demostrar bocio difuso.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- 1.-Embarazo.
- 2.-Enfermedad concomitante (insuficiencia cardíaca o respiratoria).
- 3.-Que estuvieran bajo tratamiento con esteroides o inmunosupresores.

#### **CRITERIOS DE ELIMINACION:**

- 1.-Abandono de tratamiento.
- 2.-Datos clínicos severos de la enfermedad durante el tratamiento.

#### **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

General - El estudio fué conducido como aplicado, experimental, clínico,

transversal, prospectivo y abierto. Con un período de tratamiento con bromocriptina de 8 semanas y un período de seguimiento posterior con metimazol de 6 semanas.

Registro.- Todos los pacientes elegibles fueron registrados y captados en la consulta externa de endocrinología de C.M.N. " 20 de Noviembre".

Descripción General.- Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se les realizó historia clínica, exploración física completa, determinación de T4, ITL, CT3R, TSH, PRL, gamagrama tiroideo y oftalmometría en la visita inicial y posteriormente se inició tratamiento con BREC a dosis de 2.5 mg/día, fueron citados cada 2 semanas por un período de 8 semanas, registrándose en cada visita la intensidad de signos, síntomas, hormonas tiroideas y prolactina. Al final de las 8 semanas se suspendió la BREC y se inició tratamiento con metimazol a una dosis variable de 10 a 45 mg/d ya las 6 semanas se registraron los datos clínicos y el perfil tiroideo,(Fig.1).

Variables y unidades de medida.- La intensidad de los síntomas y signos se registraron como: 1=leve, 2= moderado y 3= severo. Se utilizaron equipos de radio-inmunoensayo (RIA) comercialmente disponibles para la determinación de T4,TSH y PRL,la captación de T3 se realizó por el método de resina. Se tomaron como valores normales: T4=5.5-12.1 mcg/ml, CT3R= 35-45%, ITL= 4.8-13, TSH=0.4-4.1 mUI/ml. El gamagrama tiroideo fué realizado con tecnecio 99.

**Análisis estadístico.- Las variables se analizaron por ANOVA y "t" de student, con el paquete de análisis estadístico EPISTAT. Los valores de P menores de 0.05 fueron considerados significancia estadística. Los resultados se presenta en promedios y desviación standar (+ SD).**

### III.- RESULTADOS.

El estudio inició en marzo de 1993 y el último paciente fue incluido en septiembre de 1993. Se captaron 15 pacientes, todos del sexo femenino, 1 se excluyó por presentar insuficiencia cardíaca y otra por abandonar el tratamiento. El promedio de edad fue de  $37.0 \pm 9.4$  años (rango 27-59). Tres de los pacientes (23%) tenían antecedentes familiares de enfermedad autoinmune, una con antecedente de artritis reumatoide, otra de vitiligo y otra de bocio difuso tóxico. Una paciente además presentaba artritis reumatoide. Los principales motivos por los que acudieron al médico en orden de frecuencia fueron: pérdida de peso, nerviosismo, exoftalmos, astenia, y temblor distal. Todas las pacientes presentaron bocio difuso y sólo una de ellas presentó exoftalmos.

**EXAMENES DE LABORATORIO:** En el cuadro III, se puede observar las pruebas de laboratorio realizadas en la visita inicial, durante el tratamiento con BREC y con MTM, y se muestra que en el tratamiento con BREC hubo variaciones ya que la CT3R disminuyó de  $50.3 \pm 6.2$  a  $48.0 \pm 6.1$ , la T4 disminuyó de  $20.1 \pm 4.1$  a  $19.4 \pm 1.7$ , el ITL de  $26.1 \pm 7.2$  a  $23.4 \pm 4.0$ , la TSH se elevó ligeramente de  $0.33 \pm 0.12$  a  $0.43 \pm 0.29$  ( $P > 0.05$ ). La PRL disminuyó a partir de la segunda semana de tratamiento con BREC y a la 8va semana fue de  $4.0 \pm 4$  ( $P < 0.05$ ). Al comparar las pruebas de función tiroidea después del tratamiento con MTM se observa que hay un decremento importante de T4 a  $12.9 \pm 4.3$ , de ITL a  $12.0 \pm 7.5$ , de CT3R a  $38.1 \pm 5.9$  ( $P < 0.05$ ) y observamos que la TSH aumenta a  $6.19 \pm 1.4$  ( $P > 0.05$ ) (Fig.5).

### III.- RESULTADOS.

**SINTOMAS.-** Como se observa en el cuadro I, durante el tratamiento con BREC, la intensidad de los síntomas disminuyeron al compararlos con la visita inicial: irritabilidad de  $1.7 \pm 1.0$  a  $0.8 \pm 1.0$ , fatiga de  $1.8 \pm 1.2$  a  $1.2 \pm 1.3$ , insomnio de  $1.2 \pm 1.0$  a  $0.9 \pm 1.1$ , temblor de  $1.8 \pm 0.8$  a  $1.3 \pm 1.1$ , palpitaciones de  $1.3 \pm 0.8$  a  $0.8 \pm 1.1$ , intolerancia al calor de  $2.2 \pm 0.9$  a  $1.7 \pm 1.4$ , sudoración de  $2.5 \pm 0.5$  a  $1.7 \pm 1.4$  y el único que permaneció sin variación fué la disnea de  $0.4 \pm 0.4$  a  $0.2 \pm 0.4$ , (todos ellos con una  $P > 0.05$ ). Más sin embargo al comparar estos datos con los resultados observados a las 6 semanas de tratamiento con metimazol, se observó una disminución más pronunciada (Fig.2) en donde la irritabilidad fué de  $0.30 \pm 0.63$ , fatiga de  $0.69 \pm 1.18$ , insomnio  $0.15 \pm 0.37$ , temblor  $0.15 \pm 0.55$ , palpitaciones  $0.46 \pm 0.77$ , intolerancia al calor  $0.30 \pm 0.63$ , sudoración  $0.38 \pm 0.65$  y la disnea permaneció sin variación:  $0.23 \pm 0.59$ , que al compararlos con los datos iniciales, muestran una  $P < 0.05$  a excepción de la disnea.

**SIGNOS.-** El cuadro II muestra que los signos observados en la visita inicial, no presentaron variación significativa durante el tratamiento con bromocriptina, ya que respectivamente la piel fina fué de  $2.3 \pm 0.9$  a  $2.3 \pm 1.2$ , hiperhidrosis de  $1.8 \pm 1.3$  a  $1.7 \pm 1.3$ , la temperatura de  $2.0 \pm 0.8$  a  $2.0 \pm 0.8$ , el temblor de  $1.8 \pm 0.8$  a  $1.5 \pm 0.8$ , el peso de  $61.6 \pm 12$  a  $62.0 \pm 13$ , la frecuencia cardíaca de  $91.4 \pm 14$  a  $89 \pm 15$ , la tensión arterial sistólica de  $131 \pm 16$  a  $132 \pm 19$ , la TA diastólica de  $80 \pm 14$  a  $68 \pm 7$  (todos con una  $p > 0.05$ ), y al comparar estos datos después de 6 semanas de tratamiento con metimazol (Fig.3), también se observa una caída más pronunciada de los signos

ya que la piel fina disminuyó a  $1.2 \pm 0.09$ , la hiperhidrosis a  $0.46 \pm 0.77$ , la temperatura a  $0.61 \pm 0.86$ , el temblor a  $0.6 \pm 1.1$ , la frecuencia cardíaca a  $77 \pm 11$ , el peso aumentó a  $64.6 \pm 13$ , la sistólica disminuyó a  $122.3 \pm 18.3$  todos con  $<0.05$ ). La diastólica solo disminuyó a  $76 \pm 9.4$  ( $>0.05$ ). La oftalmometría no presentó variaciones ya el temblor a  $0.6 \pm 1.1$ , la frecuencia cardíaca a  $77 \pm 11$ , el peso aumentó a  $64.6 \pm 13$ , la  $T_a$  sistólica disminuyó a  $122.3 \pm 18.3$ , todos ellos con  $P < 0.05$ . La TA diastólica solo disminuyó a  $76 \pm 9.4$  ( $P > 0.05$ ). La oftalmometría no presentó variaciones, ~~ya que~~ en la visita inicial fué de  $17.5 \pm 2.13$  y al final del tratamiento con fué de  $18.2 \pm 2.86$  ( $P > 0.05$ ).

#### IV - DISCUSION.

En el estudio se logró inhibir a la PRL en todas las pacientes a menos del 50% de la basal y se observó que los síntomas detectados en la visita inicial, presentaron una disminución pero no significativa durante el tratamiento con BREC, estas pequeñas variaciones encontradas son debidas a el efecto de este medicamento como placebo, en datos que son difícilmente valorables por ser muy subjetivos. Los signos también difíciles de cuantificar, son más objetivos y en ellos no se observa variación alguna de la intensidad durante el tratamiento con BREC, lo que revela así que el cuadro clínico del bocio difuso tóxico, no es modificado con la disminución de PRL lograda. Los datos más fidedignos para valorar el estado tiroideo fueron las pruebas de función tiroidea, que si bien muestran modificaciones durante el tratamiento con BREC, estas no son estadísticamente significativas, y estas variaciones se pueden explicar debido a que esta enfermedad se caracteriza por pequeñas fluctuaciones en el estado tiroideo. Para corroborar la ineficacia del tratamiento con bromocriptina, observamos en el estudio que con el tratamiento convencional (metimazol), se obtienen resultados más favorables en un corto plazo, ya que se demuestra que la T4 declina rápidamente todavía si no llegar a valores normales (por esto TSH no muestra cambios significativos). Así se descarta que la inhibición de PRL con BREC, modifica la respuesta inmune en el bocio difuso tóxico y por ende no se modifican los parámetros clínicos y de laboratorio de la enfermedad, a diferencia de como lo reporta la literatura en otras enfermedades autoinmunes. Creemos que es necesario ampliar las investigaciones sobre el papel que tiene la PRL en la patogénesis de éstas y si su inhibición en este caso (BDT) disminuye los anticuerpos contra receptor de TSH.

## V-CONCLUSIONES.

- 1.- La bromocriptina inhibe la producción de prolactina.
- 2.- La administración de bromocriptina en el bocio difuso toxico, no modifica la respuesta clínica ni de laboratorio.
- 3.- La prolactina probablemente no juega ningún papel en la patogénesis de esta enfermedad autoinmune.

CUADRO I.

S I N T O M A S.						
Síntomas	TRATAMIENTO CON BROMOCRIPTINA.					TX HTM 14 *
	S e m a n a s					
	0	2	4	6	8	
Irritabilidad	1.7±1.0	1.3±1.1	0.9±0.9	0.9±1.0	0.8±1.0	0.30±0.63
Fatiga	1.8±1.2	0.6±0.9	1.0±1.1	1.0±1.1	1.2±1.3	0.69±1.18
Insomnio	1.2±1.0	1.0±1.2	0.4±0.9	0.4±0.9	0.9±1.1	0.15±0.37
Tembler	1.8±0.8	1.3±1.1	1.7±1.1	1.5±1.1	1.3±1.1	0.15±0.55
Palpitaciones	1.3±0.8	1.0±1.1	0.9±1.1	0.8±1.0	0.8±1.1	0.46±0.77
I. al calor	2.2±0.9	2.0±1.1	1.7±1.4	1.7±1.2	1.7±1.4	0.30±0.63
Sudoración	2.5±0.5	1.6±1.2	1.4±1.1	1.4±1.4	1.7±1.4	0.38±0.65
Diseña	0.3±0.4	0.3±0.6	0.2±0.5	0.2±0.4	0.2±0.4	0.23±0.59
1= leve 2= moderado 3= severo. *P<0.05						*

CUADRO II.

SIGNOS.						
SIGNOS	TRATAMIENTO CON BROMOCRIPTINA.					TX CON MTM
	Semanas					
	0	2	4	6	8	14
Piel fina	2.3±0.9	2.1±0.8	2.0±1.1	2.2±1.1	2.3±1.2	1.2±1.09*
Sudoración	1.8±1.3	1.5±1.0	1.1±0.8	1.0±1.0	1.7±1.3	0.4±0.77*
Temperatura	2.0±0.8	1.6±1.0	1.5±1.1	1.3±1.0	2.0±0.8	0.6±0.86*
Temblor	1.8±0.8	1.5±0.9	1.3±1.0	1.3±0.9	1.5±0.8	0.6±1.1 *
Peso	61.6±12	61±14	61±14	61±13	62±13	64.6±13 *
Frec.Card.	91.4±14	90±22	76±30	90±22	89±15	77±11 *
TA Sist.	131±16	132±15	132±17	131±14	132±19	122.3±18.3
TA Diast.	80±14	77±14	76±13	73±8	68±7	76±9.4
1= Leve 2= moderado 3=severo						
*P<0.05 Frec.Cardíaca=Latidos/min TA=mmHg Peso:Kilogramos						

CUADRO III.

EXAMENES DE LABORATORIO.						
PRUEBA	TRATAMIENTO CON BROMOCRIPTINA.					TX CON MTM
	S e m a n a s .					
	0	2	4	6	8	14
CT3R	50.3±6.2	51.0±7.5	49.4±4.0	49.4±6.1	48.0±6.1	38.1±5.9*
T4	20.1±4.1	19.6±4.6	21.1±3.5	20.3±3.3	19.4±1.7	12.9±4.3*
I.T.L.	26.1±7.2	25.4±9.4	26.2±7.5	25.2±6.0	23.4±4.0	12.0±7.5*
TSH	0.33±0.12	0.35±0.20	0.21±0.17	0.39±0.23	0.43±0.29	6.19±12.4
PRL	14.0±7.7	10.0±9.8*	7.0±4.0*	7.1±2.5*	4.0±4.5*	

T4= tiroxina = mcg/ml      CT3R=Captación de T3 por resina= %  
 ITL= Índice de tiroxina libre      \*P<0.05  
 TSH= hormona estimulante del tiroides.= mUI/ml

**BROMOCRIPTINA EN EL TRATAMIENTO DEL BDT**  
**DISEÑO EXPERIMENTAL**

**BROMOCRIPTINA**

**METIMAZOL**

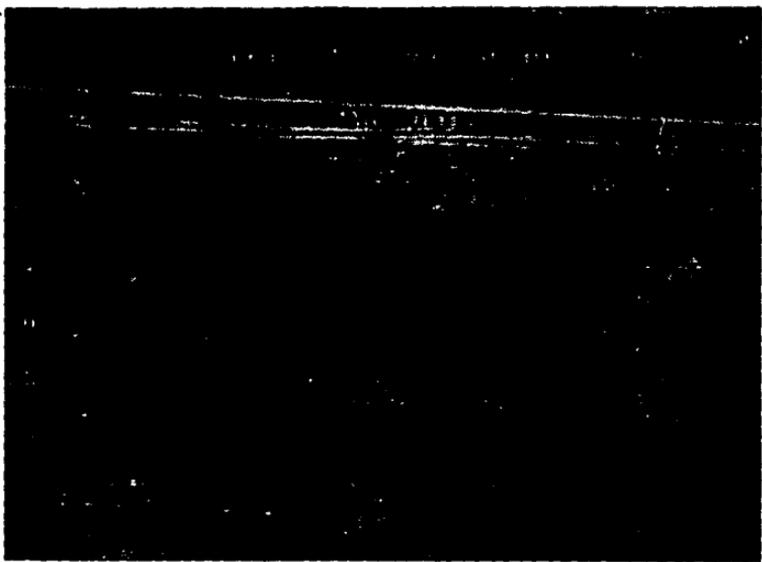
**TIROXINA**

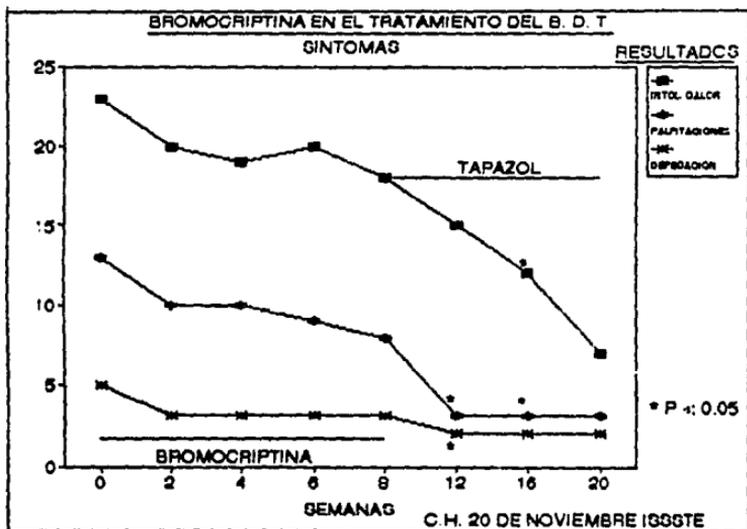
0	2	4	6	8	12	16	20	24	28	32
κ	κ	κ	κ	κ	κ	κ	κ	κ	κ	κ
λ	λ	λ	λ	λ	λ	λ	λ	λ	λ	λ

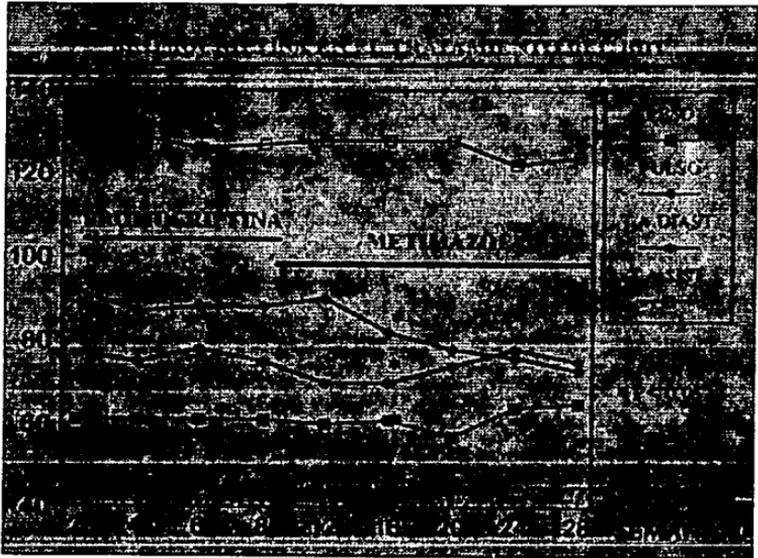
**κ = Clínica**

**λ = Laboratorio**

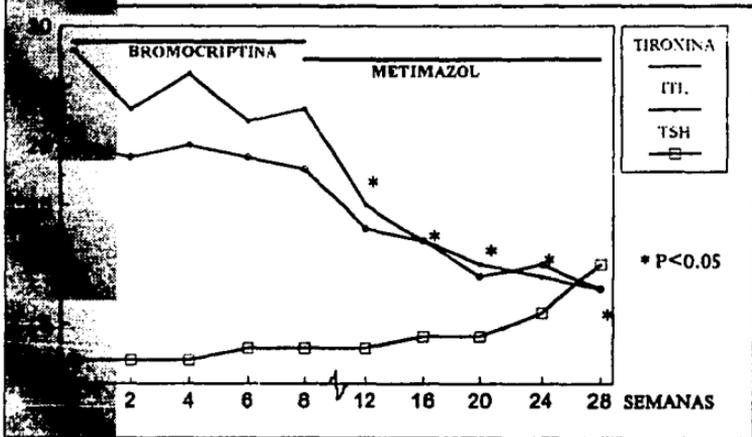
C.H. 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE







## BROMOCRIPTINA EN EL TRATAMIENTO DEL BDT



## VII.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1.-Addams DD, Kennedy TH. Occurrence in thyrotoxicosis of a gamma globulin which protects LATS from neutralization by an extract of thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1967;27:173-77.
- 2.-Shahiba Y, Shumizu T, Yoshimura S, Shizume K. Direct evidence for human thyroid stimulation by LATS protector. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36: 517-21.
- 3.-Amino N, Degroot LJ. Insoluble particulate antigen (s) in cell mediated immunity of autoimmune thyroid disease. *Metabolism* 1975; 24:45-56.
- 4.-Topfian D, Hows J, Lewis M, Row V, Volpe R. Evidence for cell mediated immunity and specific suppressor T-lymphocyte dysfunction in Graves' disease and diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 700-05.
- 5.-Herahman JM, Givens JR, Casidy CE, Astwood EB. Long term outcome of hyperthyroidism treated with antithyroid drugs. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 26: 803-07
- 6.-Volpe R, Karlsson A, Jansson R. Evidence that antithyroid drugs induce remissions in Graves' disease by modulating thyroid cellular activity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986; 25: 453-62.
- 7.-Weetman AP, Mc Gregor AM, Hall R. Evidence for an effect of antithyroid drugs on the natural history of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984; 21:162-72.
- 8.-Wartofsky L. Low remission after therapy for Graves' disease. *JAMA* 1973;226: 163-172.
- 9.-Tamai H, Nakagawa T, Fujikino O et al. Thionamide therapy in Graves' disease: relation of relapse to duration of therapy. *Ann Intern Med* 1980; 92: 488-90
- 10.-Hashizume K, Ichikawa K, Marichi T, et al. Administration of thyroxine in treated Graves' disease. *N.Engl J Med.* 1991; 324: 947-53.

- 11.-Reinwein D, Benker G, Lazarus JH et al. A Prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1516-21.
- 12.-Edwin J, Smith EM, A complete tegulatory loop between the immune and neuroendocrine systems. *Federation Proc.* 1985; 44: 108-11.
- 13.-Jara LJ, Lavalla C, Fraga A et al. Prolactin, Immunoregulation and autoimmune diseases. *Arthritis Rheum* 1991; 20: 15:273-278.
- 14.-Bhalla AK, Hormones and the Immune responses. *Ann Rheum Dis* 1989; 48:1'6.
- 15.-Braquet P, Touqui L, Shen TY et al. Perspectives in platelet activating factor research 1987; 39:97-145.
- 16.-Van Eden W, Holoshitz J, Cohen T. Antigenic mimicry between mycobacteria and cartilage proteoglycans; tehe model of adjuvant arthritis. *Concepts Immunopathol* 1987; 4: 144-170.
- 17.-Nagy E , Berczy I, Wreng et al. Regulation ogf Immunity in rats by lactogenic and groth hormones. *Acta Endocrinol (Cophen)* 1981; 98:506-513.
- 18.-Spanghelo BL, Hall NR, Russ PC et al. Stimulation of in vivo antibody production and concavalin-A induced mouse spleen cell mitogenesis by prolactin. *Immunopharmacology* 1987 ;14: 11-20.
- 19.-Russel DH, Kibler R, Matrisian et al. Prolactin receptor on human T and B lymphocytes antagonism of prolactin binding by cyclosporine. *J. Immunol* 1985; 34: 3027-31.
- 20.-Nagy E, Berczi I, Wreng et al. Immunomodlatton by bromocriptine, *Immunopharmacology.* 1983; 6: 241-43.
- 21.- Larson DF, Copeland JG, Russell DH, Prolactin predics cardiac allograft rejection in cyclosporine Immunosuppressed patientes. *Lancet* 1985; 2: 53 (Letter).0