



11213 3 28

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRAUO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO
MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
DEPARTAMENTO CLINICO DE ENDOCRINOLOGIA

RESPUESTA CLINICA, BIOQUIMICA Y TOMOGRAFICA
AL USO COMBINADO DE BROMOCRIPTINA Y
TAMOXIFEN EN PROLACTINOMAS RESISTENTES
A LA BROMOCRIPTINA.

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN:
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION
P R E S E N T A I
DR. JUAN JOSE GUERRERO LOPEZ



IMSS

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Hospital de Especialidades

DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA

Dr. David González Bárcena

Profesor Titular del curso de

ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION

Hospital de Especialidades Centro Médico la Raza

Instituto Mexicano del Seguro Social.

IMPRESA
C. S. S. S. S.
MEXICO



ASESORES

DR. FRANCISCO VELAZQUEZ CHAVEZ

DR. DAVID GONZALEZ BARCENA

DR. PEDRO TORRES AMBRIZ

DEDICATORIA**A MI PADRE,**

Que me permite disfrutar y continuar descubriendo su obra.

A LOS PACIENTES,**A MIS PADRES,**

Ciro y Adelita, que me han dado todo su cariño y apoyo.

A MIS HERMANOS,

Cruz Javier, Refugio Francisco, Luz Ma, Miguel Angel, Rosa

Imelda, Luis Carlos, y Alma adela.

A MI ESPOSA,

Julisa, que abraza mis sueños, acariciando en dicotomía mi

SER, y que la AMO.

A MI HIJA,

Xareni, anhelo de dos corazones que se aman, el producto de

nuestra alegría y, que no nos deja dormir.

Agradezco a los médicos adscritos al Departamento Clínico
de Endocrinología :

Dra. Alicia Ibarra Olmos

Dra. Rutila Castañeda

Dra Raquel Bañuelos

Dr. Adolfo Cortez

Dr. Alejandro Correa

Dr. Francisco Velázquez

Dr. Manuel Vadillo

Dr. Melchor Alpizar

Dr. Pedro Torres

Dr. Miguel Castañeda, como una extensión a Zacatecas

Así como al Dr. David González Bárcena por la convivencia y
el conocimiento aportado.

A mis compañeros de residencia:

Dra. Laura E. García de León

Dr. Hechai Santillan Cruz

Dr. Horacio M. Sanchez Quiroz

Dr. Mario E. Martinez Sanchez

INDICE

Dedicatoria	3
Agradecimientos	4
Indice	6
Abreviaturas	7
Resumen	8
Objetivos	10
Antecedentes científicos	11
Problema	15
Variables	16
Hipótesis	22
Diseño experimental y tipo de estudio	23
Material y Métodos	24
Determinación estadística	29
Consideraciones éticas	30
Resultados	31
Gráficas, figuras y tablas	42
Discusión	56
Conclusiones	65
Bibliografía	66

ABREVIATURAS

A II	Angitensina II
BEC	Bromoergocriptina
DA	Dopamina
DHL	Deshidrogenasa láctica
E2	Estrógenos
GABA	Acido gamma aminobutírico
CRH	Hormona Liberadora de Corticotropina
FSH	Hormona folículo estimulante
GAP	Péptido asociado a gonadotropinas
LH	Hormona luteinizante
LHRH	Hormona liberadora de hormona luteinizante
PRL	Prolactina
SRIH	Somatostatina
Sp	Sustancia p
T3	Triyodotironina
T4	Tetrayodotironina
TMX	Tamoxifen
TRH	Hormona Liberadora de Tirotropina
TSH	Hormona estimulante del tiroides
uH	unidades Hounsfield
VIP	Péptido intestinal vasoactivo

RESUMEN

El manejo de elección de los prolactinomas es farmacológico, con agonistas dopaminérgicos como la bromocriptina (BEC), pero hay un 10% que presenta resistencia a ésta. Es decir, no disminuye los niveles de prolactina (PRL) después de dosis terapéuticas de BEC (mínimo 7.5 mg/día vía bucal o vaginal, en un período de 6 meses), y sin mejoría clínica. Evaluamos la respuesta clínica, bioquímica y tomográfica de 19 pacientes femeninos, con prolactinomas resistentes a la BEC, a las que se les agregó al manejo tamoxifen (TMX) por su acción antiestrogénica. Teniendo como promedio 35 años en edad, evolución de 10.5 años, y manejo previo con BEC a 9.5 mg/día vía bucal o vaginal, sin mejoría por más de 6 meses. Estandarizándose para el estudio dosis de 5 mg/día de BEC y 40 mg/día de TMX vía bucal. Realizándose dinámica hormonal al inicio, al 1, 2, 6 y 12 meses. Tomografía de silla turca al inicio, 6 y 12 meses.

Disminuyó la PRL a la normalidad en 14 pacientes (73.7%), con desaparición de la amenorrea secundaria, cefalea crónica, galactorrea espontánea y a la expresión. Mejoró el campo visual con regresión o estabilización del síndrome quiasmático. Se logró el embarazo de una paciente con esterilidad primaria. Tomográficamente se observaron 10 macroadenomas y 9 microadenomas, sin obtenerse cambios significativos a un año.

Concluimos que el manejo combinado de BEC y TMX es una al-

ternativa adecuada en pacientes con prolactinomas resistentes a la BEC; con mejoría clínica y bioquímica (73.7%).

OBJETIVO

Determinar la respuesta clínica, bioquímica y tomográfica en pacientes con prolactinomas resistentes a BEC, manejados con el uso combinado de TMX y BEC.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La glándula hipófisis se encuentra en la base del cráneo, alojada en la silla turca, como una prolongación del hipotálamo, constituida por una pars nerviosa posterior (neuro-hipófisis) y una pars anterior (adenohipófisis). La adeno-hipófisis tiene la capacidad de sintetizar, almacenar y secretar hormonas para lograr el control de otras glándulas y órganos blanco; lo cual es fundamental para mantener la homeostasis del organismo. Está en relación con el hipotálamo a través de vasos que inician en éste, y terminan en la hipófisis, llamado sistema porta-hipofisario, que sirve como vía de transporte a factores u hormonas hipotálamo-hipofisiotrópicas, y contiene además axones de diversas neuronas hipotalámicas, incluyendo los de las neuronas dopaminérgicas.

Cada hormona hipofisaria es producida por un tipo celular distinto, llamándose en conjunto a cada grupo celular por el tipo de hormona que produce, por ejemplo, se le llama lactotrofo a las que producen prolactina (PRL), sin embargo una célula puede sintetizar más de una hormona.

El lactotrofo es regulado por una gran diversidad de procesos fisiológicos, y por lo tanto también la PRL, la cual es regulada principalmente por factores inhibidores, con lo que la ausencia de estos condicionaría aumento de la hormona.

El principal factor inhibidor de PRL es la dopamina (DA). Aunque hay otros factores que la pueden inhibir: { el Péptido Asociado a Gonadotropinas (GAP), Acido Gamma Aminobutírico (Gaba), Somatostatina (SRIH), Vasopresina, Oxitocina,

Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH), Prolactina (PRL)]. O factores que la puedan estimular: [Hormona Liberadora de Tirotropina (TRH), Estrógenos (E2), Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP), Sustancia p (Sp), Angiotensina II (A II), Galanina, Bombesina,].

La PRL puede incrementarse en varias condiciones fisiológicas o patológicas que interfieran con su regulación, incluyendo tumores hipofisarios, los cuales, *per se* bloquean en forma pasiva el paso de DA a través del tallo, desinhibiendo la liberación de PRL (pseudoprolactinomas).

Los tumores hipofisarios son frecuentes (6 a 35% en población no seleccionada) y por lo general son adenomas, que pueden tener la capacidad de producir una o varias hormonas hipofisarias o subunidades hormonales. A los que producen PRL se les llama prolactinomas, siendo estos del 40 a 60% de los tumores hipofisarios reconocidos clínicamente. (1)

Para hacer el diagnóstico de prolactinoma se toma en cuenta la correlación de parámetros clínicos, bioquímicos y de imagenología.

Imagenológicos: En la búsqueda de un tumor hipofisario por imagenología, principalmente se ha utilizado la Tomografía Computarizada.

Bioquímicos: La presencia de niveles séricos elevados de PRL en varias determinaciones (por lo menos 3), ya que la liberación de las hormonas es pulsátil y se deben realizar varias tomas en un día (dinámica).

Clínicos: La correlación clínica por efecto de la hiperprolactinemia y/o efecto de masa del prolactinoma.

El manejo de primera elección de los prolactinomas es farmacológico, con agonistas dopaminérgicos, como la bromocriptina (BEC), con mejoría clínica y disminución de los niveles de PRL a la normalidad en el 90% de los casos. (2)

La dosis habitual de BEC es de 2.5 a 7.5 mg/día por vía bucal o vaginal⁽³⁻⁵⁾, aunque se han dado dosis mayores, hasta de 30 mg/día. Hay un 10% de pacientes que no responden a la BEC, permaneciendo con niveles elevados de PRL, necesitando dosis más altas del fármaco y en la mayoría, aún a estas dosis, continúan con mala respuesta. Considerandose en estos casos resistencia a la BEC.^(2,6)

No hay un criterio bien definido, y nosotros consideramos resistencia a la BEC cuando:

- 1.- Se manejaron dosis mínimas de 7.5 mg/día de BEC por vía bucal, o 5 mg/día por vía vaginal. ^(5,6)
- 2.- Por un período mínimo de 6 meses y ^(6,7)
- 3.- Sin que se normalicen los niveles séricos de PRL en pruebas dinámicas de 12 horas. ⁽⁶⁻⁸⁾
- 4.- En caso de BEC de depósito (50 mg/mes intramuscular), cuando no hay normalización de los valores séricos de PRL desde los primeros 2 meses de manejo. ⁽⁸⁾

El tamoxifén (TMX) es un antagonista estrogénico competitivo,^(9,10) que se puede utilizar en forma conjunta con la BEC en los casos de prolactinomas resistentes a la BEC, ya que potencializaría los efectos inhibitorios sobre la PRL.

(^{11,12}) Este efecto puede estar dado por su acción antiestrogénica, ya que los estrógenos han demostrado favorecer la liberación y síntesis de PRL, (¹³⁻¹⁵) incrementar la transcripción del gen de PRL (¹⁶) y atenuar el sistema efector bioquímico de los receptores de dopamina (D2), inhibiendo a los agonistas dopaminérgicos en un 50% a nivel de la glándula hipófisis, (¹⁵) y que pueden estimular en ratas la síntesis de PRL en forma directa, observándose que éste fenómeno tiene la característica de ser dosis dependiente. (¹³)

Sin embargo el TMX no sólo por su acción antiestrogénica disminuye la PRL, deduciéndose que pueden estar involucrados otros mecanismos, probablemente por acción tóxica directa, (¹²) o por medio de su capacidad de inhibir la expresión de la proteína MDR, (¹⁷) (Proteína de Resistencia a Múltiples Drogas). Esta proteína se ha relacionado con varias neoplasias, como causante de resistencia a drogas citotóxicas, (¹⁷) evitando que las drogas entren a las células, o bien sacando la droga, evitando que actúe el fármaco, como un mecanismo de defensa tumoral. La proteína MDR pertenece a una familia de glucoproteínas transportadoras que se encuentra codificada en el gen MDR1, cromosoma 7 en la banda q21. (¹⁹⁻²¹) Si bien, no se ha buscado en prolactinomas, si es común encontrarla en tejido epitelial y en sistema nervioso. (²²)

PROBLEMA

El manejo de los prolactinomas es adecuado con BEC, sin embargo hay un pequeño número (10%), que no responde adecuadamente a éste tratamiento, por lo que es necesario utilizar dosis mayores a las habituales, o buscar otras modalidades terapéuticas. Esto plantea un problema, ya que la cirugía o la radioterapia no han demostrado mayor efectividad que el manejo farmacológico,⁽¹⁾ por lo que en el intento de mejorar la respuesta a la BEC, asociamos otro fármaco con mecanismo de acción distinta (TMX), con el objeto de disminuir los niveles de PRL y tener incidencia sobre el prolactinoma.

¿ HAY MEJORIA CLINICA, BIOQUIMICA Y TOMOGRAFICA CON EL USO COMBINADO DE BROMOCRIPTINA-TAMOXIFEN EN LOS PACIENTES CON PROLACTINOMAS RESISTENTES A BROMOCRIPTINA ?

VARIABLES

INDEPENDIENTES		DEPENDIENTES
GRUPO "A"	PROLACTINOMAS -	1-RESPUESTA CLINICA *
	RESISTENTES A BEC	2-RESPUESTA BIOQUIMICA
	TRATADOS CON BROMOCRIPTINA SOLA -	3-RESPUESTA TOMOGRAFICA
GRUPO "B"	PROLACTINOMAS -	1-RESPUESTA CLINICA *
	RESISTENTES A BEC	2-RESPUESTA BIOQUIMICA
	TRATADOS CON TAMOXIFEN Y BROMOCRIPTINA -	3-RESPUESTA TOMOGRAFICA

VARIABLE EXTRAÑA **

IDENTIFICACION Y DEFINICION**OPERACIONAL DE LAS VARIABLES:****I N D E P E N D I E N T E S****PROLACTINOMAS RESISTENTES A BROMOCRIPTINA:**

Son los pacientes portadores de prolactinoma y que:

- 1.- Se manejaron a dosis mínimas de 7.5 mg/día de BEC por vía bucal, ó 5 mg/día por vía vaginal. (^{5,6})
- 2.- Por un período mínimo de 6 meses y (^{6,7})
- 3.- Sin que se normalicen los niveles séricos de PRL en pruebas dinámicas. (⁶⁻⁸)
- 4.- En caso de BEC de depósito (50 mg/mes intramuscular).
Cuando no hay normalización de los niveles séricos de PRL desde los primeros 2 meses de manejo. (⁸)

GRUPO A: TRATAMIENTO CON BROMOCRIPTINA SOLA

Será cuando el paciente esté recibiendo únicamente la bromocriptina como manejo para el prolactinoma, > a 7.5 mg/día por vía bucal, ó 5 mg/día por vía vaginal.

GRUPO B: TRATAMIENTO CON TAMOXIFEN Y BROMOCRIPTINA

Será cuando el paciente esté recibiendo en forma combinada el tamoxifen y bromocriptina como manejo para el prolactinoma, a dosis de 40 mg/día y 5 mg/día respectivamente.

DEPENDIENTES

1-RESPUESTA CLINICA

Su atributo será el conjunto de signos y síntomas atribuibles o asociados al prolactinoma y serán los siguientes:

ALTERACIONES MENSTRUALES

OPSOMENORREA: Será cuando hay retraso en el sangrado menstrual durante una o más ocasiones en el ciclo sexual. (Considerandose un ciclo sexual normal con sangrados cada 28 ± 7 días x 3-5 días).

AMENORREA PRIMARIA: La ausencia primaria de sangrado transvaginal de la capa funcional del endometrio.

AMENORREA SECUNDARIA: Una vez iniciada la menarca, (primer sangrado funcional del ciclo sexual) es la ausencia de sangrado por un período prolongado, mínimo 6 meses.

ALTERACIONES MAMARIAS

GALACTORREA ESPONTANEA: Será la salida de secreción láctea en forma espontánea por las mamas sin estar embarazada o amamantando.

GALACTORREA A LA EXPRESION: Será como la anterior, pero la secreción saldrá únicamente con ayuda de presión mamaria centripeta.

MASTODINIA: Será la presencia de dolor en área mamaria, espontánea o provocable a la presión.

GINECOMASTIA: En varones o en niños es el crecimiento mamario, presentando botón mamario palpable.

SISTEMATIZACION MAMARIA: Presencia de múltiples irregularidades a la palpación mamaria, a nivel subdérmico multinodulares, menores de medio centímetro, con tendencia a formar bloques, y por lo general bilateral.

ALTERACIONES DE SEXUALIDAD

DISMINUCION DE LIBIDO: Será cuando al parecer del paciente su deseo sexual se encuentre disminuido, con intercurso prolongados, o satisfacción pobre, no relacionada con aspectos interpersonales.

DISPAREUNIA: Será la presencia de dolor durante el acto de la cópula.

TRASTORNOS DE FERTILIDAD

INFERTILIDAD: Es la incapacidad de embarazar ó embarazarse.

ESTERILIDAD: Es la incapacidad de llevar viable a término el producto de un embarazo, en más de 2 ocaciones.

TRASTORNOS POR EFECTO DE MASA

SINDROME QUIASMATICO: Será la presencia de escotomas, o disminución de campos visuales temporales por compresión o retracción del quiasma óptico.

AMAUROSIS FUGAX: Es la ceguera transitoria (de pocos segundos) repetitiva, provocada por la compresión o retracción del adenoma sobre el quiásma óptico.

OTRAS ASOCIACIONES

CEFALEA CRONICA: Será la presencia de dolor craneal prolongado (más de 6 meses) durante la mayoría de los días de la semana, y será expresado en intensidad por cruces (subjetivo) [de + a ++++].

SINTOMAS ASOCIADOS A HIPOESTROGENISMO

SINTOMAS VASOMOTORES: BOCHORNOS = Oleadas de calor en cuello, cabeza y torax más diaforesis.

DOLOR OSEO: Será la presencia de dolor en huesos largos y cortos no asociada a enfermedad articular o de la colágena.

PORCENTAJE DE EFICACIA

Se refiere al número de caracteres que mejoró con el tratamiento, expresado en por ciento (%).

2-RESPUESTA BIOQUIMICA

PROLACTINA SERICA: Su atributo serán los niveles séricos expresados en forma cuantitativa y se medirá como normal cuando se encuentre en valores considerados entre 0 y 7 ng/ml para hombres y de 0 a 18 ng/ml para mujeres, y, como elevada cuando los valores rebasen estas cifras.

3-RESPUESTA TOMOGRAFICA

TOMOGRAFIA SELLAR: Su atributo será el cambio de imagenología del adenoma y será expresada en forma cualitativa y cuantitativa, designándose por su tamaño en:

MICROADENOMA: Cuyas dimensiones sean menores a 10 mm y

MACROADENOMAS: Los que sean mayores de 10mm, o rebasen los límites de la silla turca.

Por las características en su densidad:

ISODENSO = Cuando tenga una densidad entre 50 a 75 uH, es decir, en el mismo rango de la glándula hipofisis normal.

HIPERDENSO = Cuando su densidad sea mayor a 75 uH.

HIPODENSO = Cuando su densidad sea menor a 50uH.

QUISTICO = Cuando su densidad sea como la del agua (de 10 a -10uH).

HETEROGENEO = Cuando coexistan imagenes con diferentes densidades, sean hipodensas , isodensas o hiperdensas.

ARACNOIDOCELE = es la presencia de líquido cefalorraquídeo dentro de la silla turca por alteración o disfunción en el diafragma selar, observándose por imagenología como una continuación del espacio subaracnoideo hasta la hipófisis con densidad líquida. (de 10 a -10uH).

**** VARIABLE EXTRAÑA**

Son aquellas variables que zegan un atributo, y que no pueden ser utilizadas como indicadores de buena o mala respuesta en este estudio, y son:

MENOPAUSIA: Será la última menstruación, finalizando el período reproductivo.

HISTERECTOMIA: Será la extracción quirúrgica del útero.

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPICO QUIRURGICO: Será la lesión del gonadotropo por remoción o agresión quirúrgica hipofisaria.

HIPOTESIS**HIPOTESIS GENERAL:**

Hay mejoría clínica, bioquímica y tomográfica con el uso combinado de TMX y BEC en pacientes con prolactinomas resistentes a BEC.

HIPOTESIS ALTERNA : H1

La respuesta clínica, bioquímica y tomográfica en los pacientes con prolactinomas resistentes a la BEC es mejor con el uso combinado de TMX y BEC, que con BEC sola.

HIPOTESIS NULA: H0

La respuesta clínica, bioquímica y tomográfica en los pacientes con prolactinomas resistentes a la BEC es igual con el uso combinado de TMX y BEC, que con BEC sola.

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

EXPERIMENTAL: Retrospectivo parcial o con seguimiento longitudinal, comparativo y experimental.

AREAS: Clínica y Farmacológica.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes portadores de prolactinomas con resistencia a la BEC, atendidos en el Departamento Clínico de Endocrinología de el Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza" I.M.S.S. México, D.F, captados de Enero de 1992 a Enero de 1993, que reúnen los siguientes criterios:

DE INCLUSION:

- 1.- Mayores de 15 años
- 2.- Cualquier sexo
- 3.- Pacientes con prolactinoma, tratados con BEC, mínimo 6 meses a dosis mínimas de 7.5 mg/día por vía bucal; o 5 mg/día por vía vaginal, o bien a dos meses de manejo con BEC de depósito a 50 mg al mes por vía intramuscular, que permanecieron con niveles altos de prolactina, sin mejoría clínica, o en los que hubo buena respuesta inicial y desarrollaron resistencia a la bromocriptina posteriormente.
- 4.- Con o sin cirugía hipofisaria.
- 5.- La evidencia de tumor hipofisario por Tomografía Computarizada.

DE NO INCLUSION:

- 1.- Si no se demostró prolactinoma por Tomografía Computarizada.
- 2.- Sin tratamiento previo con BEC, o por período menor a 6 meses o dosis menores a 7.5 mg/día vía bucal, o 5 mg/día por vía vaginal,

- 3.- Pacientes con alteraciones psiquiátricas o crisis convulsivas.

DE EXCLUSION:

- 1.- Abandono del tratamiento.
- 2.- Presentación de intolerancia al tratamiento.
- 3.- Que recibiera algún medicamento que afectara la liberación de prolactina, tales como: neurolépticos, anticomiciales, metoclopramida, cimetidina.

CARACTERISTICAS DEL GRUPO EXPERIMENTAL

Los pacientes portadores de prolactinoma y que cumplieron con los criterios de inclusión, a los que en su manejo con BEC se les agregó TMX a dosis de 5 mg/día y 40 mg/día vía bucal, respectivamente.

CARACTERISTICAS DEL GRUPO CONTROL

Los mismos pacientes constituyeron su control, antes de agregar al manejo TMX.

RECURSOS MATERIALES

- 1.-Congelador General Electric, para guardar las muestras séricas de los pacientes.
- 2.-Area física del hospital.
- 3.-Para determinación Hormonal de:

PROLACTINA y HORMONA DE CRECIMIENTO por ensayo inmunoradiométrico con equipo Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA.

FSH, LH, y TSH por ensayo inmunoradiométrico con equipo CIS bio international, France.

ESTROGENOS, TESTOSTERONA TOTAL, T3, T4, y CORTISOL por radioinmunoensayo con equipo Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA.

PROGESTERONA por radioinmunoensayo con equipo CIS bio international, France.

4.-Tomógrafo de 3ª Generación Toshiba y General Electric con capacidad de cortes cada 2 mm.

5.-Laboratorio General: Para la determinación de Química sanguínea (Glucosa, Urea, Creatinina, Aminotransferasas, Deshidrogenasa láctica, Fosfatasa alcalina, Bilirrubinas, Proteínas totales, Albúmina), por Colorimetría con aparato analizador de química clínica CIBA-CORNING EXPRESS 550. Perfil de lípidos por NEFELOMETRO ARAY 360 de BECMAN.

Biometría hemática, con automatizado con rayo laser para biometría hemática completa.

Examen General de orina con tiras reactivas Bili-Combur 6 Test, refractometer manual ATAGO, y el sedimento por microscopio de luz.

METODOLOGIA

Se registraron los datos clínicos, bioquímicos y tomográficos en un formato especial, así como la evolución de los mismos durante el estudio.

Se hospitalizaron para monitoreo de pulsos de prolactina de 12 horas, con toma de muestras basales (-30', -15'), 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 12 hrs bajo la administración de BEC 2.5 mg cada 12 hrs, por vía bucal o vaginal. El segundo día se realizó bajo tratamiento estandarizado de TMX 20 mg vía bucal cada 12 hrs, y BEC 2.5 mg cada 12hrs vía bucal o vaginal.

Se continuó el manejo combinado, y se repitió la prueba a los 2,6 y 12 meses.

La toma de muestras sanguíneas se realizó por una vena permeabilizada (canalizada con solución de NaCl al 0.9% y miniset # 19) para la facilidad de tomas múltiples, purgando siempre el excedente de solución.

Las muestras se colectaron en tubos de ensaye, dejándose formar el coágulo, y separando el suero por centrifugación. Se congelaron las muestras de cada tiempo para ser analizadas posteriormente en el Departamento de Medicina Nuclear.

En algunos casos se realizó un pool de la dinámica (por tener un comportamiento homogéneo en sus resultados). Entendiendo por pool, a la mezcla en el suero de dos o más muestras en cantidades similares, dándonos como resultado un valor que representa a la media. Correspondiendo un pool de las muestras basales y otro de las muestras de monitoreo de 12 horas, equilibrando para cada muestra del pool 1 cc.

El manejo combinado de BEC y TMX, se llevó a un año en 19 pacientes.

Se determinó en las muestras basales: PRL, FSH, LH, E2, progesterona, GH, cortisol, T3, T4, TSH.

Se determinó en el monitoreo: PRL, FSH, LH, E2.

Se solicitó en cada hospitalización: biometría hemática completa, química sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática, y perfil de lipoproteínas, para identificar la presencia de efectos secundarios bioquímicos al uso de TMX.

También se realizó por neuro-oftalmología revisión de fondo de ojo en busca de retinitis pigmentaria como efecto secundario al TMX, y la determinación de síndrome quiasmático por campimetría, al inicio, a los 6 meses y al año.

Se solicitó tomografía computarizada de silla turca simple y contrastada, al inicio, a los 6 meses y al año.

DETERMINACION ESTADISTICA

Variables nominales y escalares en población finita

Procedimiento:

Para datos de cuadro clínico: con X^2 (chi cuadrada)
con valor $\alpha < 0.01$

Para los niveles de prolactina: con T de student
con valor $\alpha < 0.01$

Para los datos tomográficos: con X^2 (chi cuadrada)
con valor $\alpha < 0.01$

CONSIDERACIONES ETICAS

Es un estudio que no ofrece mayores riesgos al paciente, ya que por su padecimiento que demuestra resistencia al manejo, lo hace candidato a otras modalidades de tratamiento, y del medicamento que añadimos es bien conocido su metabolismo y posibles efectos adversos, es decir, ya en una etapa farmacológica 5, considerándose en estos casos una nueva posibilidad terapéutica de este medicamento.

Y sobre todo su aceptación por el paciente una vez informado los pros y los contras de este manejo, en forma libre y por escrito.

R E S U L T A D O S

Se incluyeron al protocolo 19 pacientes del sexo femenino, portadoras de prolactinoma con características de resistencia al manejo con BEC, con edad promedio de 35 años (rango de 18 a 52 años), y una evolución clínica de 10.5 años en promedio (rango de 2 a 28 años).

Todas fueron manejadas con BEC sola por un período de 2 a 8 años, previo a su inclusión en el protocolo, sin presentar mejoría clínica ni bioquímica. En este tratamiento previo a su inclusión, a 16 pacientes se les administró BEC por vía bucal a razón de 7.5 a 20 mg/día, (x de 9.55 mg/día), y 3 por vía vaginal a dosis de 7.5 mg/día.

Debido a la falta de respuesta a la BEC sola, a 10 pacientes fué necesario realizarles cirugía hipofisaria (52.6%), observándose una persistencia del adenoma en menos de un año en todos los casos, y necesitándose una reintervención quirúrgica en cinco de ellas por segunda ocasión: 2 por presentar fístula de líquido cefalorraquídeo como complicación de la primer cirugía, a 2 por síndrome quiasmático severo con visión tubular, y a otra por falta de respuesta.

Dos de ellas quedaron con secuelas de hipopituitarismo. A todas las pacientes, independientemente de haberseles realizado un proceso quirúrgico o no, se les sometió a un período de tratamiento con BEC sola, durante un lapso mínimo de 6 meses, observándose reactivación del adenoma a pesar de las medidas terapéuticas.

Una vez seleccionado el grupo de pacientes que reunían los criterios de resistencia a la BEC, se les estandarizó la dosis para el uso combinado de la manera siguiente:
BEC a 5 mg/día (2.5 mg cada 12 hrs por vía bucal o vaginal) y el TMX a 40 mg/día (20 mg vía bucal cada 12 hrs).

RESPUESTA BIOQUINICA

Durante el período de 1 año que duró el protocolo, se identificaron dos patrones de respuesta al uso combinado de BEC y TMX. Por lo anterior, dividimos a las pacientes en dos grupos: Un grupo de 14 pacientes con buena respuesta al uso combinado, y un grupo de 5 pacientes con pobre respuesta al esquema terapéutico.

Para demostrar la falta de respuesta a la BEC sola, a todas las pacientes se les hospitalizó la noche previa al inicio del estudio, realizándose, durante el primer día, una monitorización de los niveles de Prolactina (PRL) durante 12 hrs, con la administración de BEC a razón de 2.5 mg cada 12 hrs (vía bucal, o vaginal). Durante el segundo día, se les realizó nuevamente un monitoreo hormonal de 12 hrs, pero bajo la administración conjunta de BEC y TMX, a las dosis señaladas con anterioridad.

RESPUESTA A LA BEC SOLA:

En las 19 pacientes se demostró en el primer monitoreo de prolactina la falta de respuesta a la BEC sola, administrada por vía bucal o vaginal, observándose una respuesta

plana, o una tendencia a incrementarse los niveles de PRL, cuyos resultados pueden observarse en las figuras Nº 1A y 4A, en todos los casos se observa un valor de PRL durante el monitoreo de más de 18 ng/ml, el cual se consideró como el límite de la normalidad.

RESPUESTA AGUDA AL USO COMBINADO DE BEC Y TMX:

Al día siguiente se realizó otro monitoreo de 12 hrs, bajo el uso combinado de BEC y TMX.

Como se observa en la figura Nº 1B, desde la primera dosis combinada de BEC y TMX, los niveles séricos de PRL descienden en forma paulatina, llegando a su punto más bajo a las 4-6 horas del monitoreo, en el grupo de 14 pacientes. Seis de ellas alcanzan valores normales durante la primera dosis combinada. Si bien, no todas llegan a alcanzar los niveles normales, la disminución en relación a sus niveles basales es significativa ($p < 0.01$).

En el grupo de pobre respuesta, se aprecia que estas 5 pacientes tienen niveles de PRL más altos (x de 503 ng/ml, con un rango de 38 a 1000 ng/ml), si se les compara con las 14 pacientes de buena respuesta; se nota una tendencia a mantener estables los niveles séricos de PRL, e incluso, tienden a incrementarse los mismos, tal y como se observa en la figura Nº 4B.

RESPUESTA AL MES DEL USO COMBINADO DE BEC Y TMX:

Al mes del uso combinado BEC + TMX, se realizó otro monitoreo de 12 horas. En el grupo de buena respuesta, encontramos a la mayoría de las pacientes con niveles séricos de prolactina dentro de lo normal (n=12), y dos de ellas aún con niveles elevados de la hormona (se hace notar que no todos los valores de PRL se encuentran elevados durante las 12 horas del monitoreo en estas 2 pacientes), notándose que las 14 pacientes continuaron con disminución significativa de los niveles de PRL, comparadas con sus valores iniciales (figura Nº 2A).

El grupo con pobre respuesta (n=5), continuó con hiperprolactinemia (PRL > 18 ng/ml), y no se observó una modificación estadísticamente significativa en relación a sus valores iniciales, notándose incluso en 2 de ellas una tendencia a elevarse los niveles séricos de la hormona (figura Nº 5A).

RESPUESTA A LOS 6 MESES DEL USO COMBINADO DE BEC Y TMX:

A los 6 meses de haberse iniciado la terapia combinada de BEC y TMX, las 14 pacientes que integran el grupo de buena respuesta se encuentran con niveles normales de PRL, incluso por debajo de 15 ng/ml. (figura Nº 2B).

El grupo de pacientes con pobre respuesta continúa con niveles elevados de PRL (figura Nº 5B).

RESPUESTA AL AÑO DEL USO COMBINADO DE BEC Y TMX:

Tal y como se advierte en la figura N° 3A, las 14 pacientes del grupo de buena respuesta continúan con niveles normales de PRL, al año de manejo combinado.

En el grupo con pobre respuesta, se advierte que los valores promedio de PRL se han mantenido elevados, y sin modificaciones significativas con respecto a los valores encontrados desde el primer monitoreo de tratamiento combinado de BEC y TMX. Se hace notar que por primera vez se encuentran niveles inferiores a 1000 ng/ml en una paciente que nunca había descendido de este nivel, como se observa en la figura N° 6.

RESPUESTA AL SUSPENDER EL USO COMBINADO DE BEC Y TMX:

En 5 pacientes del grupo de buena respuesta se les suspendió el TMX al año de tratamiento, realizando un monitoreo de PRL de 12 horas al mes de haberse suspendido el TMX, continuando con BEC a dosis de 5 mg/día, encontrando que 4 de ellas aún permanecían con normoprolactinemia, y que clínicamente, se encontraban asintomáticas; una presentó elevación de la PRL por arriba de lo normal (figura N° 3B) y nuevamente alteraciones menstruales, con galactorrea a la expresión.

Se compararon los grupos de buena y pobre respuesta al uso combinado de BEC-TMX, observándose la respuesta bioquímica de los valores de PRL basales a lo largo del estudio, bajo

la terapia combinada, con disminución significativa de la PRL en 14 de las 19 pacientes (figura N° 7).

RESPUESTA CLINICA

1.) Grupo de buena respuesta.

La evolución clínica fué satisfactoria en las pacientes, siendo más evidente y significativa en éste grupo: de las 10 pacientes con amenorrea secundaria, el ciclo menstrual se presentó en 6 de ellas a los dos meses de manejo (60%), y en la totalidad, a los 6 meses de tratamiento.

En dos pacientes, la opsomenorrea, se corrigió desde los 6 meses de manejo. Y en dos pacientes se excluyó la amenorrea como indicador de buena o mala respuesta por tener una variable extraña, ya que una se le realizó histerectomía por miomatosis uterina, y otra presentaba hipogonadismo hipogonadotrópico quirúrgico.

Se encontró que la galactorrea espontánea desapareció en 10 pacientes a los 2 meses del manejo combinado de BEC y TMX. De las 4 pacientes que presentaban inicialmente galactorrea a la expresión, desapareció la misma en 3 de ellas, y solo una de ellas permaneció con dicho signo, pero en menor cantidad.

El síntoma asociado de mastodinia, manifestado por 2 pacientes, desapareció a los dos meses de iniciado el manejo combinado.

La presencia de cefalea crónica en 8 pacientes se negativizó en 5 de ellas a los 2 meses de manejo, y en la

totalidad de las pacientes al cabo de un año de tratamiento, sin asociarse a ninguna terapia analgésica.

En una paciente con esterilidad primaria, se logró el embarazo al final del estudio, una vez que se suspendió el tamoxifén, cursando el binomio madre-hijo sin complicaciones, realizándose a la semana 39 de gestación operación cesárea por producto valioso, obteniéndose un producto vivo, femenino de presentación pélvica con un peso de 2,800 gr., talla de 52 cm y calificado con Apgar de 8/9, y sin malformaciones.

Otra de las manifestaciones asociadas al padecimiento no causadas por el prolactinoma, pero que influyen en la sintomatología o el manejo fué: Mastopatía fibroquística en 4 pacientes, 3 de las cuales permanecieron con sistematización mamaria al final del estudio.

La disminución de la libido en 7 pacientes mejoró en dos de ellas a los 2 meses de iniciado el protocolo, notándose una reactivación de éste síntoma en una de las pacientes al año de tratamiento.

De 8 pacientes que manifestaron la presencia de dispareunia al inicio del tratamiento, mejoraron 4 de ellas durante el período de manejo combinado.

Se presentaron 6 pacientes con bochornos en forma inicial, mejorando 4 de ellas desde los primeros dos meses de manejo, reactivándose esta sintomatología a los 6 meses en una de las pacientes.

Se encontró la presencia de dolor óseo no asociado a enfermedad articular en dos pacientes, el cual remitió a

partir del primer bimestre, tal y como se observa en la tabla Nº 1.

2.) Grupo de mala respuesta.

De las 5 pacientes que permanecieron con hiperprolactinemia al final del tratamiento, tres de ellas presentaban amenorrea primaria, la cual permaneció sin cambios. Una paciente con amenorrea secundaria se corrigió, y otra se excluyó por ser portadora de un hipogonadismo hipogonadotrófico secundario al proceso quirúrgico de hipófisis al que fue sometida como parte de la terapia previa al uso combinado de BEC y TMX.

Con respecto a la presencia de galactorrea, una de las pacientes presentaba el signo en forma espontánea, la cual se corrigió a partir del uso combinado de BEC y TMX. Otra de las pacientes presentaba galactorrea a la expresión, corrigiéndose a partir del primer bimestre.

Sólo se observó la presencia de cefalea crónica en una de las pacientes, la cual disminuyó a partir de los dos meses de manejo combinado, y permaneció así durante todo el estudio.

No hubo cambio en la libido de dos pacientes, que permanecía baja. Tampoco se modificaron los datos de pubertad retrasada que 3 pacientes presentaron, las cuales permanecieron con un Tanner púbico y mamario 2-3 (tabla Nº 2).

3.) Alteraciones por efecto de masa. (ambos grupos)

Las alteraciones visuales se estudiaron en conjunto por depender más de un efecto de masa, que de la producción hormonal, y fueron:

- a.) De las 19 pacientes, se demostró la presencia de síndrome quiasmático severo en 7 de ellas (reducción mayor de 30° de los campos visuales), permaneciendo estable en 5 durante el tratamiento y 2 de ellas presentaron regresión a la normalidad.
- b.) Cuatro pacientes presentaron síndrome quiasmático leve (reducción menor de 30° y mayor de 10° de los campos visuales) siendo lentamente progresivo, en una de ellas éste hallazgo se estabilizó durante el manejo combinado, y presentaron regresión a la normalidad 3.
- c.) Una paciente presentaba amaurosis fugax, la cual remitió desde el primer bimestre, según se demuestra en la figura Nº 8.

RESPUESTA TOMOGRAFICA

Mediante el estudio tomográfico de silla turca se demostró una proporción similar entre macroadenomas (n=10), y microadenomas (n=9).

Entre los macroadenomas, dos presentaban características quísticas, los cuales permanecieron sin cambios; 6 de ellos, solo presentaron imágenes heterogéneas (compatibles con cambios postquirúrgicos), que permanecieron sin modificaciones a lo largo del tratamiento. Y, finalmente, dos macroadenomas hiperdensos desarrollaron degeneración quística

al año de manejo combinado de BEC + TMX (no significativo), según se ilustra en la figura N° 9.

De los microadenomas, 4 presentaban aracnoidocele parcial antes de iniciar el estudio, permaneciendo sin cambios. En 3 se evidenciaron únicamente imágenes heterogéneas (también compatibles con cambios postquirúrgicos), y sin desarrollar cambios. Y en 2 hubo degeneración y desarrollo de aracnoidocele a los 6 meses de manejo (no significativo) (figura N° 10).

CORRELACION ENTRE LAS CARACTERISTICAS DEL GRUPO CON BUENA RESPUESTA Y POBRE RESPUESTA AL USO COMBINADO DE BEC Y TMX:

Se analizó la correlación entre las características de las pacientes de ambos grupos (buena y mala respuesta), sin encontrar diferencias en cuanto a la edad, tiempo de evolución, o tiempo de manejo previo con BEC sola. Aunque, por otra parte, se logró la demostración de que las pacientes con pobre respuesta tenían los valores más altos de PRL (niveles séricos mayores a 500 ng/ml); aunado a valores, como grupo, de hipoestrogenismo (tabla N° 3).

También se correlacionaron por las características morfológicas del adenoma hipofisario, no encontrando diferencias entre microadenomas o macroadenomas. Sólo fué observado el fenómeno de amenorrea primaria en aquellas pacientes pertenecientes al grupo con pobre respuesta, atribuyéndose a una inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-gónada. (tabla N° 4)

REACCIONES ADVERSAS

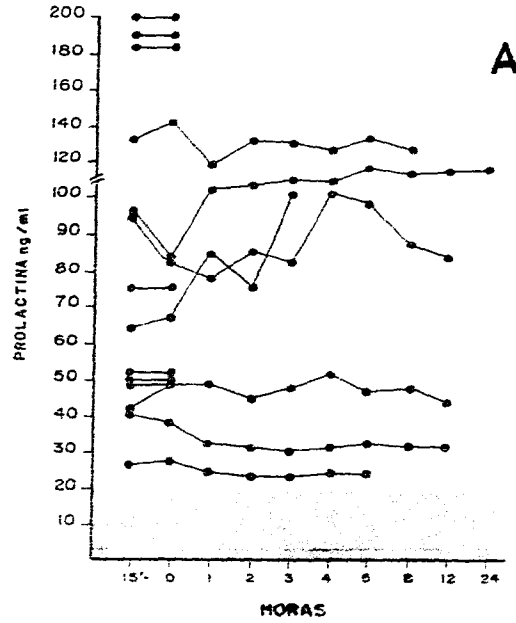
Durante el seguimiento de las 19 pacientes, no pudieron atribuirse efectos indeseables del TMX sobre la biometría hemática, química sanguínea. En las pruebas de función hepática, se encontró únicamente una elevación transitoria de las aminotransferasas en una paciente al inicio del manejo, la cual revirtió en forma espontánea. Tres pacientes que presentaban hiperlipoproteinemia (una de tipo IIa y dos de tipo IV), se normalizaron a través de la modificación dietética, excepto una (tipo IV), que permaneció con hipertrigliceridemia, sin cambios a lo largo del régimen terapéutico.

En ninguna paciente fué posible demostrar cambios a nivel retiniano al terminar el período de tratamiento.

Los efectos secundarios que en forma clínica manifestaron algunas pacientes fueron: 2 de ellas con irritación gástrica (compatible con gastritis medicamentosa), y 2 con bochornos de moderada a gran intensidad, que no requirió de suspensión de la terapia.

PULSOS DE PROLACTINA DE 12 HS
CON BEC SOLA

n=14



PULSOS DE PROLACTINA DE 12 HS
AL INICIO DE BEC + TMX

n=14

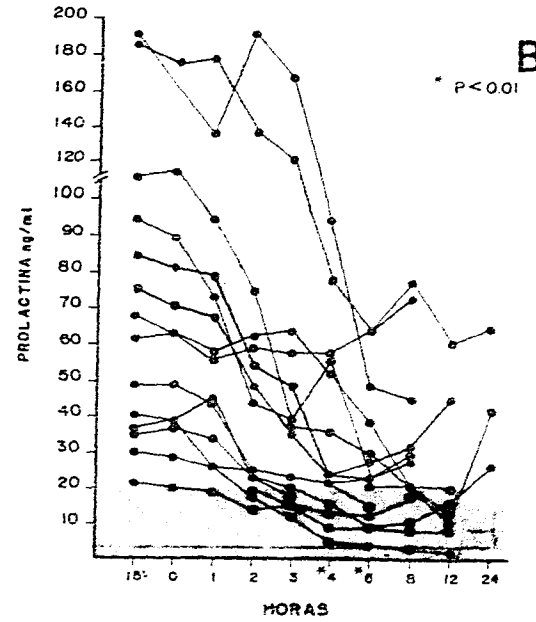
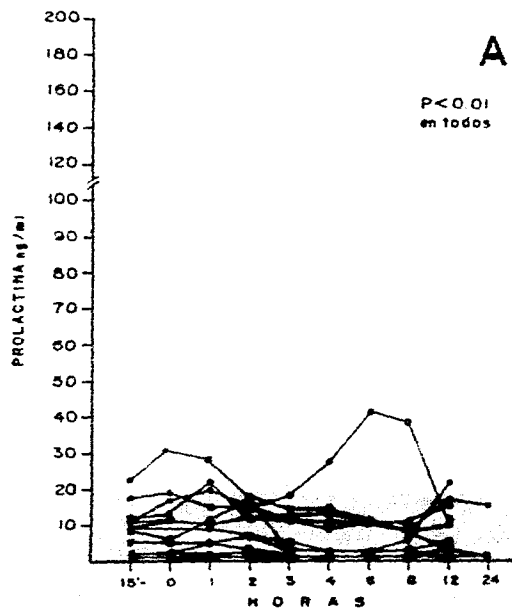


FIGURA 1

Pulsos de prolactina de 12 horas bajo tratamiento con BEC sola, para demostrar la falta de respuesta en 14 pacientes con prolactinoma. (figura 1A). Y pulsos de prolactina de 12 horas bajo una dosis aguda de BEC 2.5 mg c/12 hs, via bucal y TMX 20 mg c/12 hs via bucal, con disminución significativa a las 4-6 horas (figura 1B). (valores normales = hasta 18 ng/ml)

PULSOS DE PROLACTINA DE 12 HS
CON BEC+TMX AL MES
n = 14



PULSOS DE PROLACTINA DE 12 HS
CON BEC+TMX A LOS 6 MESES
n = 14

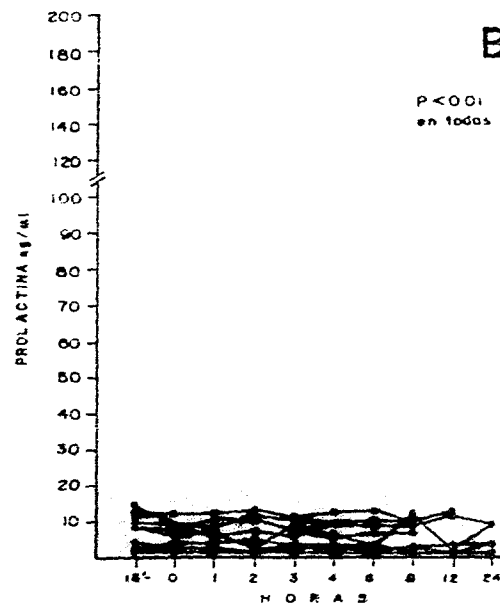
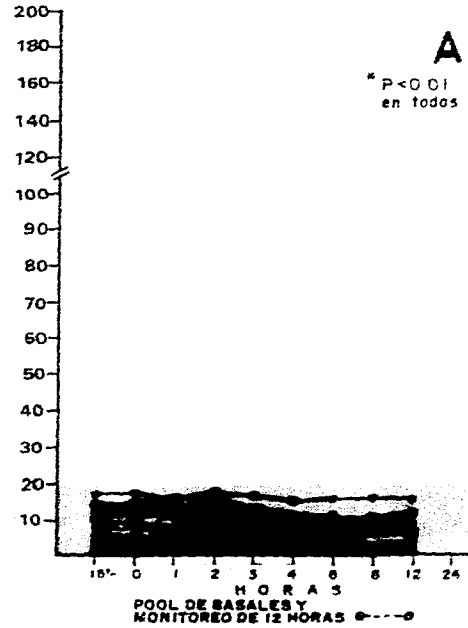


FIGURA 2

Pulsos de prolactina de 12 horas, al mes de tratamiento combinado de BEC 2.5 mg c/12 hs via bucal y TMX 20 mg c/12 hs via bucal, con disminución significativa, y normalización de los pulsos en 12 pacientes. (figura 2A). Y pulsos de prolactina de 12 horas, a los 6 meses de manejo con la misma dosis, con disminución significativa y por debajo de 15 ng/ml en las 14 pacientes. (figura 2B), (valores normales = hasta 18 ng/ml).

**PULSOS DE PROLACTINA DE 12HS
CON BEC + TMX AL AÑO**
n= 14



**PULSOS DE PROLACTINA DE 12HS
CON BEC AL MES DE SUSPENDER TMX**
n= 14

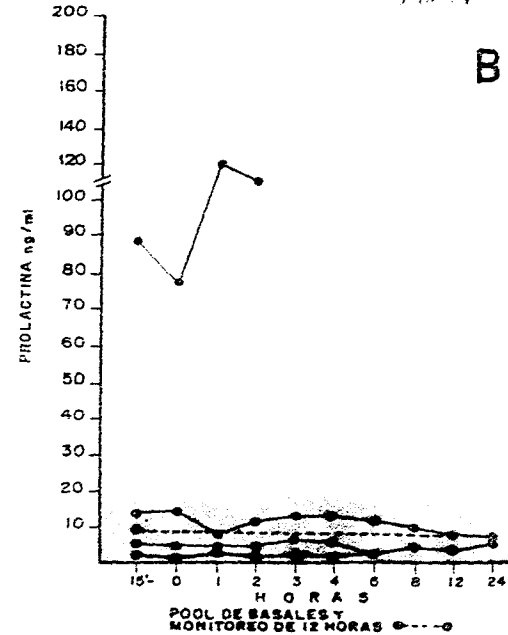


FIGURA 3

Pulsos de prolactina de 12 horas, en 14 pacientes con manejo combinado de BEC 2.5 mg c/12 hs y TMX 20 mg c/12 hs via bucal durante un año; continuando con niveles de prolactina menores a 18 ng/ml, incluso varias con valores no demostrables (figura 3A). Y 5 de estas pacientes al mes de suspender el TMX, continuando con BEC 2.5 mg c/12 hs via bucal, presenta una de ellas nuevamente hiperprolactinemia. (figura 3B). (valores normales = 10 ng/ml).

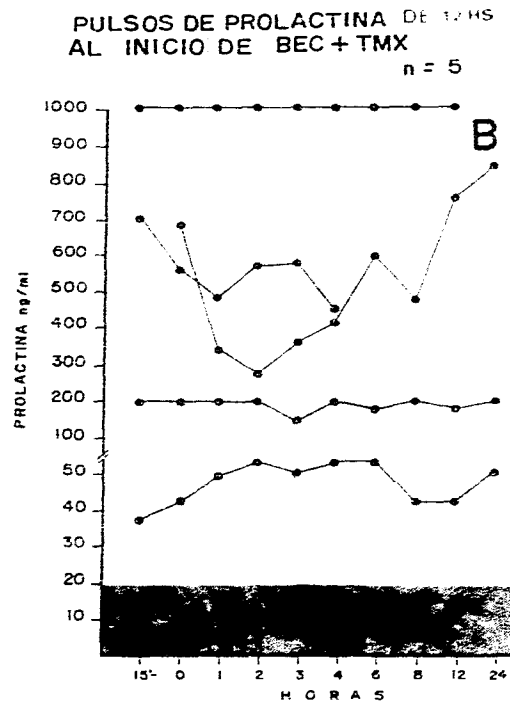
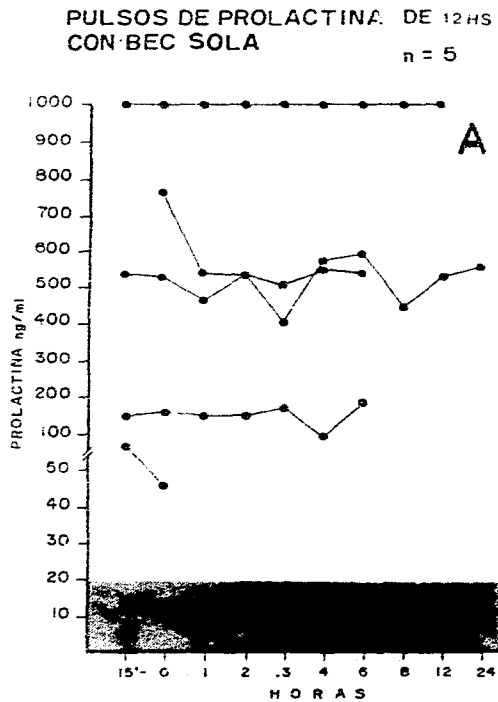


FIGURA 4

Pulsos de prolactina en 5 pacientes con resistencia a la BEC, manejadas con BEC sola a 2.5 mg c/12 hs via bucal, encontrando los valores más altos en tres de ellas, por encima de 500 ng/ml. (figura 4A), y pobre respuesta al uso combinado de BEC 2.5 mg c/12hs y TMX 20 mg c/12hs via bucal en prueba aguda, y dinámica de 12 horas. (figura 4B). (valores normales = hasta 18 ng/ml).

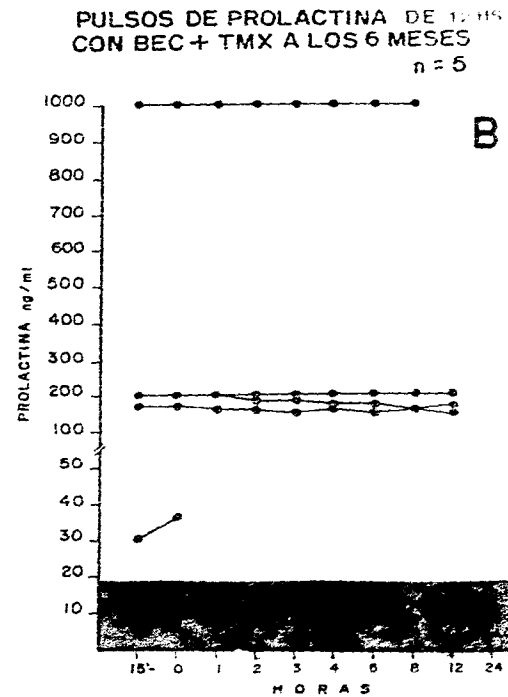
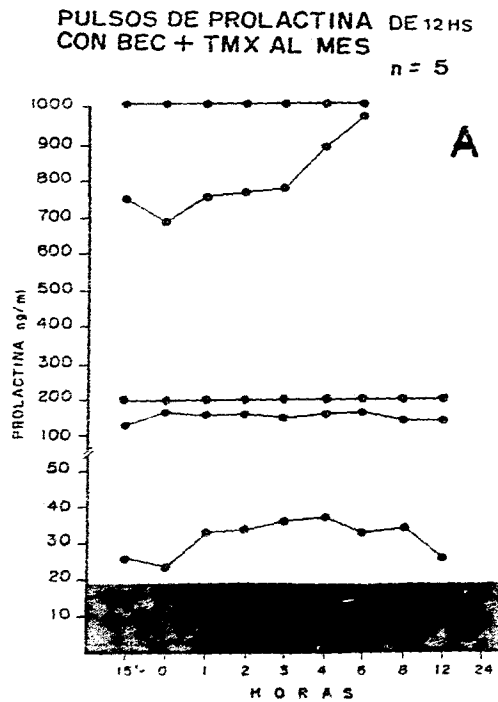


FIGURA 5 Pulsos de prolactina de 12 horas en 5 pacientes con pobre respuesta al uso combinado de BEC 2.5 mg c/12hs y TMX 20 mg c/12 hs via bucal, durante un mes. (figura 5A). Y a los 6 meses de manejo, con una respuesta plana.(figura 5B). (valores normales = hasta 18 ng/ml).

PULSOS DE PROLACTINA DE 12 HS
 CON BEC + TMX AL AÑO
 n = 5

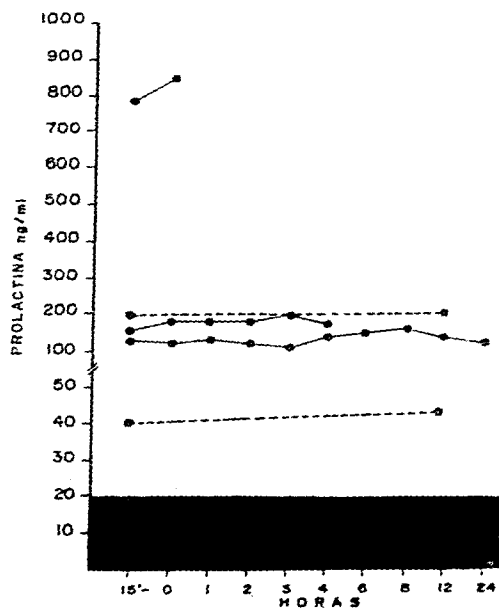


FIGURA 6 POOL DE BASALES Y MONITOREO DE 12 hrs. ●---●

Pulsos de prolactina de 12 horas en las 5 pacientes con pobre respuesta al uso combinado de BEC 2.5 mg c/12hs y TMX 20 mg c/12hs via bucal, durante un año. Detectándose por primera vez valores menores de 1000 ng/ml en una paciente que siempre se había mantenido por arriba de éste nivel. (figura 6). (valores normales = hasta 18 ng/ml).

COMPARACION ENTRE PACIENTES CON BUENA (n=14) Y POBRE RESPUESTA (n=5) AL USO COMBINADO DE BEC + TMX.

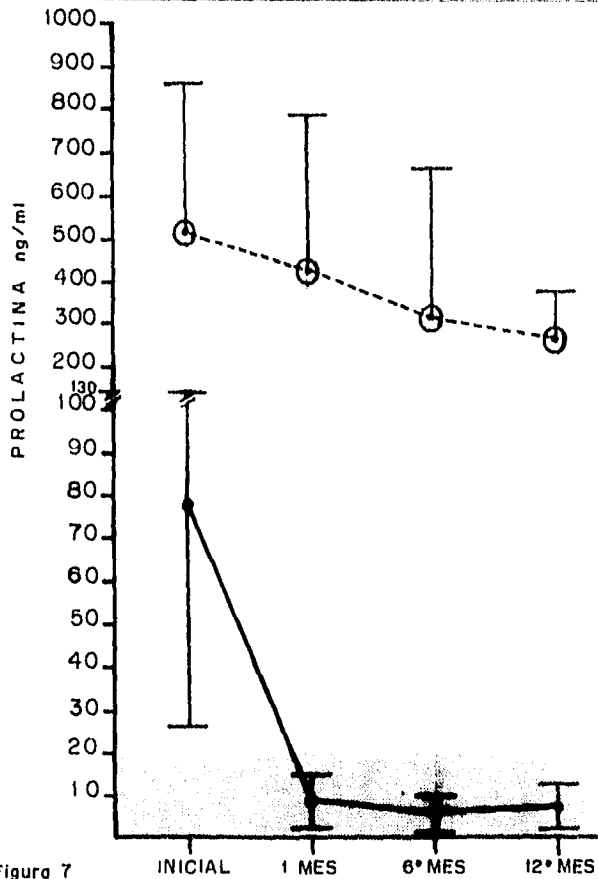








Figura 7

Valores de prolactina basales de los pacientes al inicio y durante el año de manejo combinado de BEC y TMX. Teniendo 14 descenso a valores normales y 5 permanecen con Hiperprolactinemia.

● — ● BUENA RESPUESTA
 ○ - - - ○ POBRE RESPUESTA

SINDROME QUIASMATICO SEVERO (MAYOR DE 30°)		
PACIENTES	ESTABILIZACION	REGRESION
		
<i>Buena Respuesta Bioquímica n = 4</i>	2	2
<i>Pobre Respuesta Bioquímica n = 3</i>	3	0

SINDROME QUIASMATICO LEVE (MENOR DE 30°)		
PACIENTES	ESTABILIZACION	REGRESION
		
<i>Buena Respuesta Bioquímica n = 2</i>	0	2
<i>Pobre Respuesta Bioquímica n = 2</i>	1	1



AMAUROSIS FUGAX (CEGUERA TRANSITORIA REPETITIVA)		
PACIENTES		REGRESION
		
<i>Buena Respuesta Bioquímica n = 1</i>		1

FIGURA 8

Se evaluó por campimetría el grado de restricción visual, dividiéndose en severo, cuando la deficiencia es mayor a 30°, y leve, cuando es igual o menor a 30° y mayor de 10°. Hubo mejoría significativa, ya que ninguno presentó progresión, y se corrigió en 5, incluso una paciente con amaurosis fugax.

MACROADENOMAS

n = 10










TOMOGRAFIA SELLAR INICIAL	TOMOGRAFIA SELLAR A 1 AÑO	
 <p>Hiperdenso</p>	 <p>Sin cambios</p>	 <p>Degeneración quística</p>
BUENA RESPUESTA BIOQUIMICA n = 2	0	2
 <p>Heterogeneo</p>		 <p>Sin cambios</p>
BUENA RESPUESTA BIOQUIMICA n = 5		5
POBRE RESPUESTA BIOQUIMICA n = 1		1
 <p>Quístico</p>		 <p>Sin cambios</p>
BUENA RESPUESTA BIOQUIMICA n = 1		1
POBRE RESPUESTA BIOQUIMICA n = 1		1

FIGURA 9.

La evolución del adenoma por tomografía, se realizó al inicio, 6 y 12 meses de manejo combinado de BEC y TMX, encontrando 10 macroadenomas, dos desarrollaron degeneración quística captada al año. Y los demás permanecieron sin cambios.

MICROADENOMAS
n=9










TOMOGRAFIA SELLAR INICIAL	TOMOGRAFIA SELLAR A 1 AÑO	
 HIPODENSO	 SIN CAMBIOS	 DEGENERACION + ARACNOIDOCELE
BUENA RESPUESTA BIOQUIMICA n = 3	1	2
 HETEROGENEO		 SIN CAMBIOS
POBRE RESPUESTA BIOQUIMICA n = 2		2
 ARACNOIDOCELE PARCIAL		 SIN CAMBIOS
BUENA RESPUESTA BIOQUIMICA n = 3		3
POBRE RESPUESTA BIOQUIMICA n = 1		1

FIGURA 10

Cambios tomográficos encontrados en los microadenomas de 9 pacientes en total. Se evidenció en 2 degeneración con desarrollo de aracnoidocele a los 6 meses de manejo combinado de BEC y TMX, sumándose a 4 pacientes con aracnoidocele parcial que ya presentaban al inicio del estudio.

**EVOLUCION CLINICA EN 14 MUJERES CON PROLACTINOMA
RESISTENTE A BROMOCRIPTINA AL AGREGARSE TAMOXIFEN**

CUADRO-CLINICO	CON DEC	BEC + TMX 2 MESES	BEC + TMX 6 MESES	BEC + TMX 1 AÑO	% EFICACIA
AMENORREA SECUNDARIA	10	4	0	0	100 %.
OPSOMENORREA	2	1	0	0	100 %.
GALACTORREA ESPONTANEA	10	0	0	0	100 %.
GALACTORREA EXPRESION	4	2	1	1	75 %.
MASTODINIA	2	1	1	0	100 %.
CEFALEA CRONICA	8	3	2	0	100 %.
ESTERILIDAD	1	1	1	Embarazo Fingl	
MASTOPATIA FI- BROQUISTICA	4	3	3	3	25 %.
↓ LIBIDO	7	5	5	6	14 %.
DISPAREUNIA	8	4	4	4	50 %.
BOCHORNOS	6	2	3	3	50 %.
DOLOR OSEO	2	0	0	0	100 %.

TABLA 1
Se evaluaron las manifestaciones clínicas de 14 pacientes que lograron la normoprolactinemia con el uso combinado de BEC y TMX al inicio, a los 2, 4, 6 y 12 meses de manejo. Determinando el porcentaje de eficacia y la significancia. Separando las manifestaciones ocasionadas por el adenoma a las asociaciones o efectos secundarios al manejo. *P < 0.01

**EVOLUCION CLINICA EN 5 MUJERES CON PROLACTINOMA RESIS -
TENTE A BROMOCRIPTINA QUE NO SE NORMALIZA LA PRL EN
UN AÑO DE BEC + TMX.**

CUADRO CLINICO	CON BEC	BEC + TMX 2 MESES	BEC + TMX 6 MESES	BEC + TMX 1 AÑO	%EFICACIA
AMENORREA PRIMARIA	3	3	3	3	0
AMENORREA SECUNDARIA	1	1	0	0	100%
GALACTORREA ESPONTANEA	1	0	0	0	100%
GALACTORREA EXPRESION	1	0	0	0	100%
CEFALEA CRONICA	1	0	0	0	100%
↓ LIBIDO	2	2	2	2	0
PUBERTAD RETRASADA	3	3	3	3	0
HIPOGONADISMO HIPOGONADOTOPICO	4	4	4	4	—

TABLA 2

Se evaluaron las manifestaciones clínicas en las 5 pacientes que continúan con hiperprolactinemia, encontrando mejoría en 4 parámetros clínicos, no significativo por el número reducido de éstos.

CORRELACION ENTRE LAS CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON BUENA Y POBRE RESPUESTA AL USO COMBINADO DE BEC - TMX.

	BUENA RESPUESTA n = 14		POCA RESPUESTA n = 5	
	RANGO	\bar{X}	RANGO	\bar{X}
EDAD (años)	19 a 52	35.5	18 a 43	30.8
TIEMPO DE EVOLUCION (años)	2 a 28	11.8	2 a 15	7.2
TIEMPO CON BEC SOLA (años)	1 a 8	3.4	1 a 8	3.6
PROLACTINA CON BEC SOLA (ng/ml)	26.6 a 200	92.8	83 a 1000	503.6
ESTROGENOS CON BEC SOLA (pg/ml)	1.0 a 233.5	60.03	ND a 40	13.67

TABLA 3

Se correlacionaron las características de las pacientes que lograron la normalidad con las que continúan con hiperprolactinemia, no encontrando diferencias en la edad, tiempo de evolución o de manejo previo con BEC en tiempo.

Los niveles de prolactina son los más elevados en el grupo de pobre respuesta, y también los niveles más bajos de estrógenos antes de iniciar el estudio.

CORRELACION ENTRE LAS CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON BUENA Y POBRE RESPUESTA AL USO COMBINADO DE BEC - TMX.

	BUENA RESPUESTA n = 14			POBRE RESPUESTA n = 5	
	No.	%		No.	%
MICROADENOMA 10 mm	6	42.8	MICROADENOMA 10 mm	3	60
MACROADENOMA 10 mm	8	57.14	MACROADENOMA 10 mm	2	40
CIRUGIA HIPOFISIARIA	6	42.8	CIRUGIA HIPOFISIARIA	4	80
MAS DE 1 CIRUGIA	2	14.28	MAS DE 1 CIRUGIA	3	60
AMENORREA PRIMARIA	0	0	AMENORREA PRIMARIA	3	60
PUBERTAD RETRASADA	0	0	PUBERTAD RETRASADA	3	60

TABLA 4

Se correlacionaron las características de las pacientes que lograron la normalidad con las que continuaron con hiperprolactinemia, sin encontrar diferencias en el tamaño del adenoma, siendo más frecuente la cirugía hipofisaria en los de pobre respuesta y la presencia de amenorrea primaria, con pubertad retrasada.

D I S C U S I O N

Los prolactinomas, son los adenomas hipofisarios más frecuentes, los cuales pueden condicionar diferentes patologías, algunas de ellas son ocasionadas por la hiperprolactinemia, tales como galactorrea y alteraciones menstruales o infertilidad en la mujer; y en el hombre alteraciones como ginecomastia, impotencia e infertilidad. El mismo adenoma por efecto de masa puede ocasionar compresión del quiasma óptico, o en caso de microadenomas retracción del mismo, provocando alteración de los campos visuales, los cuales se manifiestan desde escotomas hasta la ceguera total.

A través del tiempo se han utilizado diversas modalidades terapéuticas, dependiendo de las diversas disciplinas médicas que abordan el problema de los adenomas hipofisarios. Estos han alcanzado diversos grados de éxito, dependiendo del momento en que se indican, y de la experiencia de quien los administra.

Dentro de los anteriores, la cirugía hipofisaria (adenomectomía o hipofisectomía) ha sido utilizada con un alto grado de frecuencia en el pasado, con una eficacia reportada de aproximadamente 70 a 75% dentro de los primeros 2 a 5 años de seguimiento; sin embargo, se ha reportado que, en macroadenomas, la hiperprolactinemia recurre en 50% de los casos, sin evidencia radiológica de recidiva tumoral; y en microadenomas, hasta en un 69%. Esto es debido principalmente a una resección incompleta del tumor, y en el caso de la adenomectomía, a la posible generación multifocal de zonas

potenciales tumorigénicas. Por lo anterior, las indicaciones quirúrgicas se han reducido a: 1.) síndrome quiasmático severo, y rápidamente progresivo; y, 2.) cráneo hipertensivo por bloqueo de los ventrículos cerebrales a través de un efecto de masa.

Como todo procedimiento, la cirugía tiene el inconveniente de que puede lesionar otras líneas celulares, dependiendo de la extensión del procedimiento, y de la habilidad del cirujano, provocando deficiencia hormonal selectiva, parcial o total, además de otras complicaciones que se presentan con mayor frecuencia en los macroadenomas.⁽²⁴⁾

Las lesiones por la cirugía más frecuentes son: hipotiroidismo secundario (29%), insuficiencia suprarrenal (26%), hipogonadismo (22%), fístula de líquido cefalorraquídeo (0.17 a 14%), meningitis (7%),⁽²⁵⁾ y otras, como lesión de pares craneales (III, IV, VI) incluyendo al nervio óptico, con daño visual; y mortalidad (0.27 a 0.9%), principalmente por el procedimiento quirúrgico (daño vascular o hipotalámico, meningitis, neumoencéfalo).

Cabe mencionar que la principal complicación del proceso quirúrgico es una alta incidencia de recidiva tumoral, que varía de acuerdo con lo reportado en la literatura, dependiendo del grupo y del tiempo de seguimiento.

Estos grupos han reportado como criterio de curación a la disminución de la prolactina sérica en forma inmediata después de la operación, en el 75 a 80% de los microadenomas, y en el 30 a 50% de los macroadenomas. Sin embargo ha habido

recidiva tumoral a menos de 5 años posterior al acto quirúrgico en el 17 a 50% de los microadenomas y en el 39 a 80% de los macroadenomas. De lo anterior se deduce que, si tomamos en cuenta del 30 a 50% que desde un inicio permanecen sin curación, más los que recidivan, se obtiene en forma acumulada que el 50 al 80% de los pacientes que se manejan por medios quirúrgicos tienen persistencia del adenoma.

La radioterapia no ha demostrado ser mejor, ya que la curación se presenta en forma tardía, que va de 1 a 13 años, (9 en promedio) con un porcentaje variable, del 62% aproximadamente. Además no está exenta de complicaciones, si bien no se ha reportado mortalidad con el uso de radiación convencional de Proton-beam, ó partículas alfa, sí se ha reportado lesión cerebral (necrosis cerebral) a dosis mayores de 200 rads (5000 rads), también carcinogénesis (sarcomas) e hipopituitarismo (con la aplicación de cobalto 60 solo se ha reportado a la fecha un solo caso).

La ventaja de la radioterapia sobre los otros métodos es que son pocas las recidivas tumorales (²⁶), sin embargo, es inaceptable el tiempo de espera para observar criterios de curación parciales o totales.

Por lo anteriormente mencionado, el manejo de primera línea es farmacológico, con agonistas dopaminérgicos como la BEC, por ser la DA el principal factor inhibidor de PRL. De hecho, como la regulación del lactotrofo es principalmente inhibitoria, se cree que el desarrollo de de éstos adenomas es por una deficiencia selectiva neuronal hipotalámica en la

producción de DA, que por supuesto, la cirugía no corrige, y por lo tanto la patología de fondo hace que recidive el adenoma. De lo anterior se deduce que la sustitución con agonistas dopaminérgicos hace más adecuado el enfoque terapéutico dirigido hacia la etiología del adenoma; sin embargo, hay un pequeño porcentaje que no responde al tratamiento, difícil de estimar, por la presencia de intolerancia a la BEC en muchos casos, que impide saber si son resistentes o no, varios pacientes, ya que no se les logra mantener con dosis terapéuticas.

Sin embargo se ha estimado que el 10% de los pacientes con prolactinomas presentan resistencia a la BEC. Y esto nos hace reflexionar que están involucrados otros factores, como el incremento en la cantidad o sensibilidad a factores liberadores, o estimuladores de PRL, o bien, que impidan la acción de la DA. Basados en esto fué que agregamos al manejo un antiestrógeno.

Como esperabamos, el efecto terapéutico sobre el prolactinoma se incrementó, con normalización bioquímica en 14 de 19 pacientes en el estudio (74%), mejoría clínica dentro de los primeros 6 meses, incluso en algunas pacientes que permanecían con hiperprolactinemia. (la mejoría podría deberse a cambios moleculares en la PRL, ya que se ha demostrado que con el uso de BEC hay mejoría clínica a pesar de continuar con niveles elevados de PRL).

Mejoró el campo visual, normalizándose en 5 de 11 pacientes (45.5%), aunque permaneció estable en 6 de ellas (54.5%) independientemente de los niveles de PRL.

Por imagenología, no se evidenciaron cambios significativos, solo se observaron datos de mejoría en dos microadenomas, y dos macroadenomas con degeneración del adenoma. Cabe mencionar que 4 de los microadenomas presentaban aracnoidocèle parcial previo al inicio de la terapia combinada de BEC y TMX, probablemente por efecto de la BEC, o evolución propia del adenoma (se estima que la evolución natural de un adenoma en el 7% de los casos es a la involución con autoinfarto del tumor).⁽²⁶⁾

Como ya señalamos, el TMX es un antiestrógeno, que además de su capacidad intrínseca para disminuir la actividad de los estrógenos, también disminuye la replicación de células hipofisarias, independientemente de que tengan o no receptores para estrógenos, así como también una capacidad de disminuir la producción hormonal, no solo de PRL, si no también de GH, Factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGF), y de modificar otros factores de crecimiento que intervienen en la génesis o mantenimiento de tumorigénesis, como Factores Transformadores de Crecimiento (TGF) a nivel peritumoral, principalmente TGF- β , que favorece la diferenciación y limita el crecimiento tumoral.

Y si a esto agregamos su papel en revertir la expresión de la proteína MDR (aún no demostrada en prolactinomas) tenemos varios mecanismos por los que puede actuar el TMX

como tratamiento coadyuvante en Prolactinomas y probablemente en otros adenomas hipofisarios productores de otras hormonas (apuntando por sus propiedades, al adenoma productor de GH). Sin embargo aún ante este manejo, hubo algunas pacientes refractarias, que no respondieron por completo.

Interesantemente, las pacientes con pobre respuesta al uso combinado de BEC y TMX tuvieron los niveles más elevados de PRL (tres de ellas arriba de 500 ng/ml), y también registraron, como grupo, los niveles más bajos de estrógenos. Llama la atención el hallazgo de que algunas de las pacientes con buena respuesta también presentaron hipoestrogenismo. De esto deducimos que la buena o mala respuesta al uso combinado de BEC y TMX no depende de la cantidad de estrógenos circulantes, en cambio, puede estar relacionado a la sensibilidad de los receptores para esta hormona directamente en el adenoma, como primer posibilidad. También podemos concluir que los niveles normales o altos de estrógenos son un indicador a favor de buena respuesta, pero que los niveles bajos no necesariamente tienen que corresponder a una mala respuesta terapéutica al uso combinado de BEC y TMX¹.

Un dato a favor de que los adenomas con poca respuesta fueran poco influenciados por los estrógenos, es decir, que los estrógenos no jueguen un papel importante para darles una

¹ De acuerdo con Mary Lee Vance (referencia Nº 27), los prolactinomas con niveles pretratamiento mayores de 1000 ng/ml, y tamaño mayor, tienen una pobre respuesta al uso farmacológico de bromocriptina, lo cual podría traspolarse a los hallazgos que encontramos en éste estudio.

mayor resistencia, es que tres de ellas presentaban inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis gónada, con pubertad retrasada, y por lo tanto hipoestrogenismo.

Además los niveles más altos de PRL, nos traducen una mayor autonomía del adenoma, y pueden, por sí mismos, inducir una inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-gónada.

No hay otro estudio reportado en la literatura del uso combinado de BEC y TMX, por lo que no se tiene un punto de comparación, siendo único en su género, ya que cuando se reporta resistencia a la BEC en pacientes con prolactinomas, las alternativas de manejo propuestas orientan hacia la cirugía y/o la radioterapia (27), sin embargo aún éstas son cuestionables, ya que en nuestros pacientes la cirugía no fué efectiva, con recidiva tumoral dentro del primer año, lo que demuestra la gran dificultad para manejar estos adenomas. Así es como nosotros agregamos una opción más aceptable y con buenos resultados.

Sin embargo, a pesar de los buenos resultados, hay algunos puntos a considerar:

1.-FACTOR TIEMPO: El manejo combinado de BEC + TMX en el lapso de un año, tal vez no es adecuado para el grupo de pacientes con pobre respuesta.

Las pacientes con buena respuesta se mantuvieron con niveles de PRL por debajo de 18 ng/ml durante el año propuesto, y al mes de suspender el TMX se les realizó una dinámica para valorar la respuesta a la BEC, evitando así tener la variable de persistir con efectos del TMX, encon-

trándose con normoprolactinemia 4 de ellas y una volvió a la hiperprolactinemia, cuestionándonos: ¿a cuánto tiempo vamos a llevar el manejo combinado?, y una vez suspendido, ¿cuánto tiempo va a continuar con normoprolactinemia?

Para tener una mayor aproximación, se necesitaría individualizar los casos en base a pruebas estimuladoras, que nos permitan valorar la actividad del adenoma, sirviendo tales pruebas como indicador pronóstico y de seguimiento.

2.- DOSIS: En las pacientes con pobre respuesta al uso combinado de BEC + TMX, a la dosis utilizada, ¿sería adecuada ésta, o deberá incrementarse la dosis?

3.- DISPONIBILIDAD: La absorción de ambos medicamentos, ¿fue adecuada en grupo de pacientes con poca respuesta?, y ¿la toma del medicamento fue adecuada y regular?

4.- PRECAUCION: El suspender uno de los medicamentos, sea BEC o TMX puede seguirse de incremento en los niveles de PRL en forma paulatina. Pero al suspender los dos medicamentos a un tiempo, puede seguirse de un incremento de la PRL aún mayor al inicial, con exacerbación de la sintomatología, como ocurrió en una paciente, en la cual, a pesar de haberse normalizado la PRL, suspendió los medicamentos a los 4 meses de manejo, ocurriendo estos cambios y además aumento el tamaño del adenoma.

Una vez rebasada esta modalidad de tratamiento, queda por dilucidar el paso a seguir: ¿que otra opción se les puede ofrecer?, ¿si agregar otro fármaco que influya sobre la liberación de PRL?, o la cirugía, que tal vez tenga mayor

validez diagnóstica que terapéutica, para conocer las características del adenoma resistente. También debemos cuestionarnos si su falta de respuesta es por alteración a nivel de receptor o postreceptor, o a la presencia de otros mecanismos de defensa tumoral, incluyendo a la proteína MDR.

C O N C L U S I O N E S

1. Hay buena respuesta clínica (> 73%) al uso combinado de bromocriptina y tamoxifen, en prolactinomas resistentes a bromocriptina.
2. Hay normalización de la hiperprolactinemia en el 73.7% de los pacientes de este estudio.
3. Los cambios por imagenología (Tomografía Computarizada de Silla Turca) no fueron significativos en este estudio.
4. La falta de respuesta, o pobre respuesta, se observó en las pacientes con prolactina mayor a 500 ng/ml bajo tratamiento con BEC sola, y en las pacientes con inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-gónada.
5. El uso combinado de bromocriptina y tamoxifén es una alternativa adecuada en los pacientes con prolactinomas resistentes a bromocriptina sola, sin observarse complicaciones durante el año de manejo.

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

1. Abboud CF, Laws ER Jr. DIAGNOSTIC EVALUATION OF ENDOCRINE DISORDERS I. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 1988; 17: 241-73.
2. Cunnah D, Besser M. MANAGEMENT OF PROLACTINOMAS. Clinical Endocrinology 1991; 34: 231-5.
3. Lee VM, Evans WS, Thorner MO. BROMOCRIPTINE. Ann of Internal Med 1984; 100: 78-91.
4. Thorner MO, Schran HF, Evans WS, Rogol AD. A BROAD SPECTRUM OF PROLACTIN SUPPRESSION BY BROMOCRIPTINE IN HYPERPROLACTINEMIC WOMEN: A STUDY OF SERUM PROLACTIN AND BROMOCRIPTINE LEVELS AFTER ACUTE AND CHRONIC ADMINISTRATION OF BROMOCRIPTINE. J Clin Endocrinol Metab 1980; 50: 1026-33.
5. Vermesh M, Fossum GT, Kletzky OA. VAGINAL BROMOCRIPTINE: PHARMACOLOGY AND EFFECT ON SERUM PROLACTIN IN NORMAL WOMEN. Obstetric & Gynecology 1988; 72:693-7.
6. Pellegrini IR, Gunz RG, Bertrand P, Delivet S, Jedynak CP, Kordon C, Peyllon F, Jaquep P, Enjalbert A. RESISTENCE TO BROMOCRIPTINE IN PROLACTINOMAS. J Clin Endocrinol Metab 1989; 69: 500-9.

7. Brue T, Pellegrini I, Gunz RG, Morange I, Dewailly D, Brownell J, Enjalbert A, Jaquet P. EFFECTS OF DOPAMINE AGONIST CV 205-502 IN HUMAN PROLACTINOMAS RESISTANT TO BROMOCRIPTINE. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 577-84.

8. Grossman AJ, Wass AH, Besser M. THE RAPID DIAGNOSIS OF SENSITIVITY OR RESISTANCE TO DOPAMINE AGONISTS WITH DEPOT BROMOCRIPTINE. *Acta endocrinologica (copenh)* 1987; 116: 275-81.

9. Furr BJ, Jordan VC. THE PHARMACOLOGY AND USES OF TAMOXIFEN. *Pharma Ther* 1984; 25:127-205.

10. Jordan VC, Murphy CS. ENDOCRINE PHARMACOLOGY ON ANTIESTROGENS AS ANTITUMOR AGENTS. *Endocrine Review* 1990; 11:578-610.

11. Lieberman ME, Jordan VC, Fritsch M, Santos MA, Gorski J. DIRECT AND REVERSIBLE INHIBITION OF ESTRADIOL-STIMULATED PROLACTIN SYNTHESIS BY ANTIESTROGENS IN VITRO. *J Biol Chem* 1983; 258: 4734-40.

12. Caronti B, Palladini G, Bevilacqua MG, Patrangeli E, Fraioli B, Cantora G, Tamburrano G, Carapella CM, Jaffrain-Rea ML. EFFECTS OF 17 β -ESTRADIOL, PROGESTERONE AND TAMOXIFEN ON IN VITRO PROLIFERATION OF HUMAN PITUITARY ADENOMAS: CORRELATION WITH SPECIFIC CELLULAR RECEPTORS. *Tumor Biol* 1993; 14: 59-68.

13. Lieberman ME, Maurer RA, Gorski J. ESTROGEN CONTROL OF PROLACTIN SYNTHESIS IN VITRO. Proc Natl Acad Sci USA 1978; 75: 5946-9.

14. Lieberman ME, Gorski J, Jordan VC. AN ESTROGEN RECEPTOR MODEL TO DESCRIBE THE REGULATION OF PROLACTIN SYNTHESIS BY ANTIESTROGENS IN VITRO. J Biol Chem 1983; 258: 4741-5.

15. Munemura M, Agui T, Sibley DR. CHRONIC ESTROGEN TREATMENT PROMOTES A FUNCTIONAL UNCOUPLING OF THE D2 DOPAMINE RECEPTOR IN RAT ANTERIOR PITUITARY GLAND. Endocrinology 1989; 124:346-54.

16. Shull JD, Gorski J. ESTROGEN REGULATION OF PROLACTIN GENE TRANSCRIPTION IN VIVO; PARADOXICAL EFFECTS OF 17 β -ESTRADIOL DOSE. Endocrinology 1989; 124: 279-85.

17. Kirk J, Houlbrook S, Stuart NS, Startford IJ, Harris AL, Carmichael J. SELECTIVE REVERSAL OF VINBLASTINE RESISTANCE IN MULTIDRUG-RESISTANT CELL LINES BY TAMOXIFEN, TOREMIFENSA AND THEIR METABOLITES. Eur J Cancer 1993; 29A: 1152-7.

18. Kartner N, Riordan JR, Ling V. CELL SURFACE P-GLYCOPROTEIN ASSOCIATES WITH MULTIDRUG RESISTANCE CELL LINES. Science 1983; 221: 1285.

19. Fojo AT, Veda K, Slamon DJ, Poplack DG, Gottesman MM, Pastan I. EXPRESSION OF A MULTIDRUG-RESISTANCE GENE IN HUMAN TUMORS AND TISSUES. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84:265-9
20. Thiebaut F, Tauruo T, Hamada H, Gottesman MM, Pastan I, Willingham MC. CELLULAR LOCALIZATION OF THE MULTIDRUG-RESISTANCE GENE PRODUCT P-GLYCOPROTEIN IN NORMAL HUMAN TISSUES. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 7735-8.
21. Cole SP, Bhardwaj G, Gerlach JH, Mackie JE, Grant CE, Almquist KC, Stewart, Kurz EU, Duncan AM, Deeley RG. OVEREXPRESSION OF TRANSPORTE GENE IN A MULTIDRUG-RESISTANT HUMAN LUNG CANCER CELL LINE. Science 1992; 28: 1650.
22. Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Casals D, Rittman-Grauer L, Biedler JL, Melamed MR, Bertino JR. MULTIDRUG-RESISTANCE GENE (P-GLYCOPROTEIN) IS EXPRESSED BY ENDOTHELIAL CELLS AT BLOOD BRAIN BARRIER SITES. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 695-8.
23. Murray RS. ESTADISTICA, TEORIA Y PROBLEMAS. Mc Graw Hill. Mex, 1973.
24. Velazco F, Velazco M, Jimenez O, Quiroz F, Valverde C, Fanghanel G. FACTORES PRONÓSTICOS EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE ADENOMAS HIPOFISARIOS. Arch Invest med (Mex) 1985; 16: 59-73.

25. Moran C, Delcid E, Cano C, Fonseca ME, Loyo M, Zárata A. ESTUDIO HORMONAL EN 100 PACIENTES CON ADENOMA HIPOFISARIO TRATADOS POR MEDIOS QUIRÚRGICOS. Arch Invest Med (Mex) 1986; 17: 55-65.
26. Metha AE, Reyes FI, Faiman C. PRIMARY RADIOTHERAPY OF PROLACTINOMAS. EIGHT- TO - 15- YEAR FOLLOW-UP. Am J of Med 1987; 83: 49-58.
27. Lee MV. WHEN BROMOCRIPTINE FAILS. Rev Arg Endocrinol Met. 1993; 30 : 144-9.