

11213 2  
31.

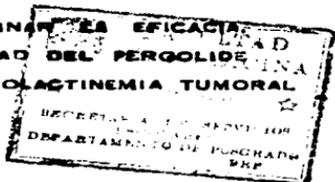


# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

ESTUDIO PARA DETERMINAR LA EFICACIA,  
TOLERANCIA Y SEGURIDAD DEL PERGOLIDE  
EN PACIENTES CON HIPERPROLACTINEMIA TUMORAL



SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
ORGANISMO DESCENTRALIZADO

TESIS DE POSTGRADO



Para obtener el Titulo de Médico Especialista en  
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION

DIRECCION DE ENSEÑANZA

P r e s e n t a:  
DRA. MARIA MARGARITA CHAVEZ HERNANDEZ



México, D. F.

1997

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.

**ESTUDIO PARA DETERMINAR LA  
EFICACIA, TOLERANCIA Y SEGURIDAD DEL PERGOLIDE  
EN PACIENTES CON HIPERPROLACTINEMIA TUMORAL**

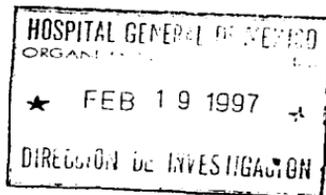


**DR. GUILLERMO FANGHANEL SALMON  
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA  
TUTOR DE TESIS**



**DRA. EUALIA VALDES LIAS  
CLINICA DE HIPOTALAMO-HIPOFISIS  
TUTOR DE TESIS**

Esta tesis fue revisada y aprobada por la  
Comision de Investigaci3n y Etica, con  
Clave de registro: DIC/95/404B/02/058



**Con respeto  
Admiración y  
Agradecimiento**

**DR. GUILLERMO FANGHANEL SALMON  
DRA. EULALIA VALDES LIAS  
DR. JORGE ESPINOSA CAMPOS  
DR. BERNARDO BOLEAGA DURAN**

**AGRADEZCO  
POR SIEMPRE**

**A:**

**cercanos y lejanos  
jóvenes y viejos  
vivos y muertos**

**que me han enseñado a través de la vida,  
en calles, hogares, escuela, hospital...  
quienes también me han hecho quien soy**

**Especialmente en esta etapa:**

**DRA. SARA ARELLANO MONTAÑO.  
DRA. LETICIA SANCHEZ REYES.  
DRA. EVELYN TORRES ACOSTA.  
DR. ISMAEL JAVIER CHAVIRA LOPEZ.  
DR. LEONIDES CORTINAS LOPEZ.  
DR. MIGUEL MORALES CRUZ.**

Ustedes saben que en los últimos años,  
he sido tan intensamente feliz,  
que he pensado que Dios me debía algo o  
que pronto me lo va a cobrar.  
Obviamente ambos pensamientos son estúpidos  
porque lo que Dios DA, solo lo DA...  
por su infinito amor y misericordia...  
Además: ¿qué puede debarme o qué puedo pagarle?  
De manera que solo puedo inclinarme y darle las  
gracias por cuanto me ha dado...  
Quiero que sepan que les agradezco infinitamente  
su presencia en mi vida, por ser mis amigos,  
aceptarme y amarme... y porque, como dijo Carl Sagan:  
saber que compartimos este espacio y esta época  
en la vastitud del universo y la eternidad del tiempo  
es mi mayor gozo...la mejor suerte y bendición que me ha tocado.

JESUS Y ROSA,  
CHUY, LOLIS, CARLOS, PEDRO, BERNABE Y ROMY.

AMIGAS Y AMIGOS MIOS  
QUE SON CAUSA DE MI FELICIDAD.

MEXICO, D.F. FEB. 1997.

## INDICE

<b>Resumen</b>	<b>A</b>
<b>Introducción</b>	<b>1</b>
<b>Mesitato de Pergolide</b>	<b>15</b>
<b>Justificación del estudio</b>	<b>17</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>18</b>
<b>Objetivos</b>	<b>19</b>
<b>Metodología</b>	<b>20</b>
<b>Materia y Método</b>	<b>27</b>
<b>Análisis Estadístico</b>	<b>29</b>
<b>Resultados</b>	<b>30</b>
<b>Discusión</b>	<b>34</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>38</b>
<b>Anexos</b>	<b>39</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>40</b>

## RESUMEN

Los agonistas dopaminérgicos son la mejor alternativa para el tratamiento de la hiperprolactinemia tumoral, el más utilizado ha sido bromocriptina (BR), a pesar de existir otros con vida media más larga, mayor especificidad y potencia y menos efectos colaterales. Uno de estos medicamentos es el Mesilato de Pergolide (MP), del cual existe poca experiencia.

**OBJETIVOS:** GRUPO A. 1) Conocer el comportamiento de los niveles de prolactina (PRL) en suero en forma aguda (1ra. 24 hs), subaguda (1ra. semana) y crónica (3 meses), con la administración de (MP) a dosis de 0.050mg en pacientes con hiperprolactinemia tumoral. 2) Demostrar la eficacia, tolerancia y seguridad del MP en una fase terapéutica de 3 meses. 3) Conocer el grado de recidiva clínica y hormonal al suspender el tratamiento. GRUPO B. 4) Conocer el efecto clínico de MP en una fase crónica de 3 meses sin suspender el medicamento.

**MATERIAL Y METODOS:** Se seleccionaron 18 pacientes de la Clínica de Hipotálamo-hipófisis del Servicio de Endocrinología del Hospital General de México SS, portadoras de hiperprolactinemia tumoral, refractarias al manejo con otro agonista dopaminérgico, que reunieron los criterios de inclusión que otorgaron su consentimiento firmado para ingresar al estudio. GRUPO A. Constituido por 5 pacientes femeninas con edad  $\pm 24.2 \pm 4.6$  años, con tumor productor de PRL confirmado clínica, bioquímica y radiológicamente y que habían sido tratadas con BR sin buena respuesta o con intolerancia al medicamento, suspendiendo éste y a las 4 semanas se hospitalizaron para iniciar la fase aguda; se tomaron 2 muestras basales para determinación de PRL en suero que en promedio fue de  $219.9 \pm 147.6$  ng/ml y posteriormente se administró MP 0.050mg VO tomando muestras cada hora durante las primeras 8 horas y cada 2 y 4 horas el resto de las 24 hrs. Durante una semana (fase subaguda) se administró el medicamento por la mañana tomando muestra antes de la toma, registrando los efectos colaterales presentados. A este grupo se sumaron otras 5 pacientes del sexo femenino vistas en la consulta de la Clínica de Hipotálamo-hipófisis, que en forma externa tomaron el medicamento a igual dosis. Se efectuó muestreo cada semana durante el primer mes y después mensualmente por dos meses más, suspendiéndose MP un mes durante el cual se determinaron niveles de PRL sérica. GRUPO B. Al grupo A se sumaron otros 8 pacientes en quienes se administró MP, dosis única diaria de 0.050 mg durante 3 meses sin suspender el tratamiento. Si al mes los niveles de PRL no disminuían más del 50% se aumentaba la dosis a 0.075mg. Los niveles de PRL en suero se determinaron mediante RIA. **RESULTADOS:** GRUPO A. Los niveles de PRL disminuyeron más del 50% en 3 de las 5 pacientes a las 24 hrs de administrado el medicamento, reduciendo 2 de ellas más del 80%. El nadir de reducción de esta fase se observó a las 10 hs. A la semana, ésta respuesta se presentó en 4 de las 5 pacientes, solo una presentó regular respuesta (28% de reducción). Al primer mes 4 de las pacientes presentaron una muy buena respuesta con reducción del 85% estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ ), alcanzando 93% de reducción máxima al tercer mes. Al suspender MP el siguiente mes se observó decaimiento del porcentaje de reducción hasta un 57.9% la primera semana, y del 63% al final de la cuarta semana. Los niveles de PRL en suero se elevaron y en dos rebasaron los basales (fenómeno de rebote). Ninguna de las pacientes se mantuvo normoprolactinémica. Una paciente se embarazó durante el tercer mes de tratamiento. GRUPO B. El total de 18 pacientes con edad media de  $27.3 \pm 6.9$  años (19-46) presentó niveles promedio de PRL basales de  $210 \pm 197$  ng/ml ( $82.5 \pm 51$  ng/ml). Desde la primera semana de tratamiento la reducción de PRL fue evidente al registrarse niveles de PRL promedio de  $42.8 \pm 38.3$  ng/ml), continuando la mejoría con reducción media hasta  $23.5 \pm 27.3$  ng/ml (90.8%). La eficacia del medicamento para reducir los niveles de PRL en suero fue muy buena en 87% (12 pacientes) y buena en 33% de las pacientes. Respecto a los galactos (Gal) detectados en 16 pacientes al inicio, se observó 2 pacientes con Gal-III disminuyeron a Gal-II y en una desaparición, de 10 pacientes con Gal-II, 2 mejoraron a Gal-I y en 7 se suprimió, entre las 3 pacientes con Gal-I, desaparecieron en 2 y en una mejoró a Gal-I. En cuanto a las alteraciones de la función sexual de 8 pacientes con amenorrea secundaria, 5 normalizaron ciclos menstruales, una mejoró a oligomenorrea y una no sufrió modificaciones debido a panhipopituitarismo secundario a adenohipofisectomía previa. El restante 100% de las 8 pacientes oligomenorreas normalizaron sus ciclos, entre estas una se embarazó. Hubo mejoría de la libido en un el paciente masculino del grupo. No hubo deterioro de las alteraciones visuales detectadas al inicio. MP fue muy bien tolerado por 7 pacientes y bien tolerado en los 11 restantes. Los efectos secundarios fueron transitorios en 5 pacientes durante la 1ra. semana de manejo, en dos se relacionó a hipotensión arterial: Náusea transitoria en 5 pacientes la 1ra. semana y en otra se mantuvo durante el periodo de estudio. Una paciente presentó constipación nasal durante las primeras 3 horas posteriores a la ministración del MP durante los 3 meses de seguimiento. **CONCLUSIONES:** Se concluye que Mesilato de Pergolide es un agonista dopaminérgico derivado del ergot capaz de disminuir los niveles de PRL en suero, suprimir los galactos y restaurando la función gonadal con una sola dosis diaria de 0.050mg dada su vida media prolongada (24-48 hs) y su potencia (1:100 respecto a BR). Que representa una buena alternativa en el tratamiento de la hiperprolactinemia tumoral, con buena eficacia, tolerancia y seguridad y efectos secundarios mínimos.

## INTRODUCCION

Aunque la historia contemporánea de los prolactinomas causantes de galactorrea y/o irregularidades menstruales se originó a principios de los setentas, las observaciones iniciales se hicieron a mediados de 1800 prediciendo su asociación. Chiari y colaboradores (1) en 1855 reportaron dos casos de atrofia uterina puerperal con amenorrea y lactación persistente. Este síndrome fue redescrito por Frommel en 1882 (2).

En 1928 Stricker y Gruter proporcionaron evidencia de una hormona mamotrópica en extractos hipofisarios de bovino que mostró propiedades para inducir la secreción de leche en conejos hembras (3). Sin embargo, el aislamiento y caracterización de estos factores y la identificación de la prolactina sufrió un retraso considerable de aproximadamente 30 años.

Posteriormente dos escritos presentados por Argonz y Del Castillo (4) y Ahumada y Del Castillo (5) describieron un síndrome caracterizado por insuficiencia estrogénica, galactorrea y estrógenos urinarios disminuidos; igualmente Forbes trabajando en el laboratorio de Albright describió un síndrome de galactorrea, amenorrea y FSH urinaria baja. En sus observaciones originales Forbes y asociados observaron incidencia de aproximadamente un 25% de tumores hipofisarios. Estas observaciones, hechas cerca de 1954 sugirieron la asociación entre galactorrea y tumores hipofisarios; al mismo tiempo que se estableció la asociación de galactorrea y amenorrea con prolactinomas (6).

La evaluación al azar de Costello de 1000 hipofisis obtenidas en autopsias, mostró una incidencia de 25% de adenomas hipofisarios, la frecuencia llegó a ser del 60% para hombres y 40% para mujeres (7).

A pesar de estas observaciones, varios eventos tuvieron que ocurrir antes de tener la visión contemporánea de la fisiología de los prolactinomas. El primero ocurrió entre 1950 y 1960 cuando Greenwood y Hunter (8) describieron las técnicas de iodación de moléculas proteicas, así como el establecimiento de los principios del radioinmunoanálisis (RIA) por Berson y colaboradores que permitió medir pequeñas cantidades de hormona en suero y orina. También durante este tiempo, se generaron nuevas técnicas radiográficas, permitiendo el estudio de masas tumorales más eficientemente que con los métodos tradicionales de Rayos X (9). De igual importancia fue el aislamiento de la prolactina humana (PRL) (10,11) de la hormona de crecimiento (GH).

Utilizando estas observaciones clínicas históricas y tecnología nueva, sabemos ahora que los prolactinomas ocurren con gran frecuencia en la población y que se asocian no únicamente a galactorrea sino a muchos desórdenes de ovulación e infertilidad (12,13).

## UNIDAD ANATOMO-FUNCIONAL: HIPOTALAMO-HIPOFISIS

En etapa embrionaria incipiente, el sistema nervioso deriva del ectodermo dorsal del embrión. Inicialmente se forma la placa neural y posteriormente se invagina para originar el tubo neural embrionario del que derivan: prosencéfalo, mesencéfalo, rombencéfalo y médula espinal.

A cada lado del prosencéfalo aparecen dos divertículos, de manera que éste presenta una porción mediana: el DIENCEFALO, constituido por el tálamo, epitálamo, hipotálamo y la región subtalámica (14).

La hipófisis se localiza en la base de cráneo en la cavidad ósea que forma la silla turca, que es una porción del hueso esfenoides. La forma de la glándula varía de un ovoide a una esfera. El sexo y la edad influyen en su tamaño; sus dimensiones se consideran  $10 \times 13 \times 6$  mm y su volumen se estima en 600 mm cúbicos, aunque hay considerables variaciones. Su peso se estima de 0.4 a 0.9 gramos, siendo más grande en mujeres que en hombres. Durante el embarazo su peso se incrementa al doble.

Es irrigada por las arterias hipofisarias superior media e inferior originadas de la carótida interna. El flujo sanguíneo de la hipófisis anterior se estima en 0.8 ml/g/min. que es el más alto flujo de cualquier tejido.

La porción glandular de la hipófisis o adenohipofisis se origina de la bolsa de Rathke a diferencia de la neurohipofisis cuyo origen es el diencefalo (15).

El componente principal de regulación endocrina es el hipotálamo, estructura filogenéticamente antigua y estable del Sistema Nervioso Central (SNC) que muestra escasos cambios a través de la evolución de los mamíferos en su organización general o en sus conexiones con otras áreas cerebrales. El hipotálamo y la hipófisis constituyen una unidad funcional que controla diversas e importantes funciones del organismo (15).

El mantenimiento de la homeostasia requiere múltiples neurotransmisores convergentes en el sistema neuronal hipotalámico, con capacidad de sintetizar, liberar o inhibir estos neurotransmisores depositando hormonas en el lóbulo posterior de la hipófisis (ADH y oxitocina) y controlando la síntesis y liberación de las hormonas adenohipofisarias, alcanzando la hipófisis anterior por vía hemática a través del sistema porta hipofisiano.

En las últimas décadas se identificaron varias clases de mensajeros químicos: monoaminas, aminoácidos, neuropeptidos, factores de crecimiento y oncogenes, que desarrollan numerosas funciones en las células blanco que incluyen mecanismos de acción: endócrino, neuroendócrino, parácrino y autócrino. Igualmente han sido aisladas y caracterizadas varias

hormonas hipofisiótropicas, de estructura peptídica y acción estimulante, a excepción de la dopamina (DA) diferente en las dos características señaladas (13).

Estas hormonas hipotalámicas: hormona liberadora de tirotropina (TRH), hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), somatostatina (SS), hormona liberadora de corticotropina (CRH), hormona liberadora de hormona de crecimiento (GRH), hormona inhibidora de la prolactina (PIH, PRL, DOPAMINA) actúan en hipófisis mediante receptores de membrana y mediadores como Calcio, AMPc, calmodulina, adenilciclasa, fosfatidilinositol, que finalmente estimulan al RNA y la síntesis proteica (15).

#### PROLACTINA: PRL

El gen que codifica la síntesis de PRL se localiza en el cromosoma 6 y contiene en su estructura 914 pares de bases. Es sintetizada, almacenada y secretada por los lactotrofos o células productoras de PRL, que miden alrededor de 550nm de diámetro. En su interior existen gránulos de secreción con un diámetro promedio de 185 +/- 35nm y forma variable. En total los lactotrofos constituyen un 10 a 25% de todas las células hipofisarias y se distribuyen principalmente en la pars distalis (16,17).

PRL, GH, y lactógeno placentario tienen pesos moleculares y estructuras químicas similares. Estas observaciones permitieron postular a Niall y colaboradores en 1971 (19) que las 3 hormonas son producto de un mismo gen y que aparecieron probablemente en la escala evolutiva por un mecanismo de duplicación génica.

La PRL humana es una hormona polipeptídica de cadena sencilla constituida por 199 aminoácidos y peso molecular de 21 500 daltones (13). Se sintetiza en los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso (RER) y el precursor es de mayor peso molecular (por presencia de aminoácidos adicionales en el anillo terminal: péptido de señal) es vectorizado y secretado selectivamente al interior del lumen del retículo endoplásmico (RE). El producto de la síntesis previo a su secreción sufre modificaciones postraduccionales (18-24) como son: hidrólisis del péptido de señal, glucosilación (25,26) y fosforilación o adición de grupos fosfato (27), incluyendo la oxidación de residuos de cisteína para la formación de puentes disulfuro.

Se sabe que en distintas condiciones fisiológicas -como el embarazo-, se incrementan las cantidades de prolactina glucosilada detectables desde el primer trimestre aumentando progresivamente. En el postparto y durante la lactancia disminuye la cantidad de prolactina glucosilada.

Cerca del 80 a 90% de la prolactina excretada de la hipófisis en suero es monomérica, pero 8% a 20% es dimerica y 1 a 5% es polimérica. Estas formas están unidas por puentes disulfuro. Hay polímeros de peso molecular más grande que muestran unión a receptores y bioactividad

disminuida en algunos pero no en todos los receptores. Algunos pacientes con niveles de PRL en suero elevada pero con función reproductiva normal, tienen proporciones marcadamente elevadas de PRL polimérica, presumiblemente esto conduce a menor bioactividad de PRL. En muchos casos reportados la proporción de PRL monomérica en la suero estará sin embargo elevada (28).

La forma de peso molecular 21 500K, llamada también "little prolactin" corresponde a la forma monomérica encontrada en la mayoría de los sujetos normales, incluyendo mujeres no embarazadas.

La "big prolactin" y "bib-big prolactin" con pesos moleculares aproximados de 50K y 150K respectivamente, se cree corresponden a la forma dimérica y polimérica o bien que se forman de la unión a una inmunoglobulina, aunque no se ha descartado la posibilidad de que "big-big prolactin" sea una forma molecular directamente sintetizada de los lactotrofos. De hecho se ha demostrado que en mujeres con función ovárica normal e hiperprolactinemia, predominan las formas macromoleculares, al igual que sucede durante el embarazo y la lactancia (19,22-24).

#### REGULACION DE LA SECRECIÓN DE PROLACTINA

El control hipotalámico de la secreción de PRL a diferencia del que ejercen otras hormonas hipofisiotrópicas es más bien inhibitorio ya que está bajo control de dopamina (DA), catecolamina inhibidora que ejerce su efecto regulador a través del sistema portal hipotálamo-hipofisario, siendo el principal factor implicado en la síntesis y regulación de la secreción de PRL. El sistema dopaminérgico tuberoinfundibular es el encargado de producir DA y su acción es estimular a los receptores de los cuales se reconocen dos tipos con diferentes funciones:

El receptor D1 se encuentra en los vasos renales, mesentéricos, coronarios y cerebrales. Sus efectos están mediados por un estímulo del sistema de adenilciclasa con incremento del AMPc. El efecto final es la vasodilatación.

Los receptores D2 actúan a nivel de membrana del lactotrofo para inhibir adenilciclasa y consecuentemente síntesis y liberación de PRL.

Los otros sistemas dopaminérgicos incluyen al sistema nigroestriado, que se ocupa de la regulación de los movimientos corporales y que se altera en la enfermedad de Parkinson; el sistema dopaminérgico mesocortical que se relaciona con las funciones mentales, puede mostrar descargas anormales en esquizofrenia y algunos pequeños sistemas en el propio hipotálamo y cerca del mismo.

Hay algunos datos de que además del efecto inhibitorio sobre la PRL, la DA estimula la secreción de GH en el hombre, pero hay pocas pruebas de que la DA participe en la regulación de la secreción de otras hormonas adenohipofisarias (28).

Existen otros factores hipotalámicos con actividad inhibitoria como el GABA, aunque su papel es controvertido. Igualmente el sistema serotoninérgico se ha implicado en este sentido. También se ha considerado en la estimulación de la secreción de PRL a la hormona liberadora de tirotrópina (TRH), Colecistoquinina, Peptido Intestinal Vasoactivo (VIP), neurotensina, serotonina, oxitocina, sustancia P, histamina y bombesina que activan la transcripción del gen de la PRL y actúan probablemente a nivel de secuencias específicas del gen localizadas a distancia del promotor o sitio de inicio de transcripción.

La PRL por sí misma modifica la actividad dopaminérgica del hipotálamo, regulando su síntesis y liberación por un mecanismo de autorregulación.

Otros factores que modifican la secreción de PRL son los productos de síntesis de las células esteroideogénicas de testículo, ovario y glándulas suprarrenales. Los estrógenos actúan tanto a nivel hipotalámico como hipofisario modificando la actividad de neuronas y células íntimamente involucradas en la reproducción. Estos compuestos hormonales estimulan la secreción y liberación de PRL, así como el crecimiento de células productoras de esta hormona.

Prolactina es secretada episódicamente: 13 a 14 picos por día ocurren en sujetos jóvenes con un intervalo interpulso de 93 a 95 minutos (29). Un incremento en la amplitud de los pulsos secretorios de PRL se presentan entre 60 y 90 minutos después del inicio del sueño (30,31). Esta variación de PRL diurna, dependiente del sueño persiste a pesar de otras influencias fisiológicas, tales como las comidas (32). Pequeñas elevaciones de PRL en la tarde y noche relacionadas a la ingesta de alimentos se han observado debido a estimulación central por los aminoácidos generados de los componentes proteínicos de los alimentos.

Los niveles basales de PRL se incrementan 10 a 30 veces durante el embarazo y preparan a la mama para la lactancia (33). Este efecto estimulador hormonal del embarazo, primariamente estrogénico, causa hiperplasia del lactotrofo (34) y puede también estimular el crecimiento de los prolactinomas.

Dentro de las primeras 4 a 8 semanas postparto, los niveles de PRL basal se mantienen elevados en las mujeres lactantes y cada episodio de amamantamiento ejerce una rápida liberación de PRL con incremento en su síntesis (35,36). Durante las siguientes 4 a 12 semanas, los niveles de PRL basal caen gradualmente a lo normal, aunque ocurren picos de PRL con cada episodio de succión y continúan la producción de leche (35). La disminución de los niveles de PRL resulta de la disminución de las sesiones de amamantamiento. Si se mantiene una lactancia intensa, los niveles de PRL se mantienen elevados, no ocurre la ovulación y persiste la amenorrea postparto (37). La estimulación de la mama puede causar un

incremento en los niveles de PRL en algunas mujeres normales que no estén amamantando, raramente esto ocurre en hombres (38).

#### ALTERACIONES DE LA SECRECIÓN DE PROLACTINA

Como se mencionó previamente la secreción de PRL es influenciada por varios estados fisiológicos. Embarazo, lactancia, estimulación del pezón y orgasmo femenino son causas fisiológicas de hiperprolactinemia. El estrés físico, ejercicio, cirugía, infarto agudo del miocardio y trauma torácico también producen elevación de los niveles de prolactina.

Fenotiazinas, butirofenonas y metoclopramida son bloqueadores de los receptores de dopamina que causan una elevación sustancial de los niveles de PRL (28-140ng/ml) después de pocas horas de su administración. Durante su uso crónico los niveles tienden a bajar, pero permanecen elevados. Generalmente los niveles de PRL vuelven a lo normal después de 48 a 96 horas de suspenderse (39).

Los antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoamino oxidasa causan modesta hiperprolactinemia en cerca del 25% de los pacientes.

Entre los antihipertensivos: Alfa metil dopa, inhibe la enzima responsable de la conversión de L-dopa a DA y actúa como falso neurotransmisor disminuyendo la síntesis de DA. Reserpina, interfiere con el almacenamiento de catecolaminas hipotalámicas en los gránulos secretorios. Otros medicamentos como derivados de opiáceos y cimetidina también producen hiperprolactinemia (40).

Las causas patológicas de hiperprolactinemia se listan en la Tabla 1.

**TABLA 1. ETIOLOGIAS DE HIPERPROLACTINEMIA****ENFERMEDAD HIPOFISIARIA**

- prolactinomas
- acromegalia
- "síndrome de silla turca vacía"
- hipofisitis linfocítica
- enfermedad de Cushing
- sección del tallo hipofisario.

**ENFERMEDAD HIPOTALAMICA**

- craneofaringiomas
- meningiomas
- disgerminomas
- adenomas hipofisarios no secretores
- otros tumores
- sarcoidosis
- granuloma eosinofílico
- radiación del neuroeje
- vascular

**NEUROGENICA**

- lesiones torácicas
- lesiones de la médula espinal
- estimulación de la mama.

**MEDICAMENTOS**

- fenotiazinas
- haloperidol
- inhibidores de la mono-amino-oxidasa
- antidepresivos tricíclicos
- reserpina
- metildopa
- metoclopramida
- amoxepin
- opiáceos
- clometidina
- verapamil

**IDIOPATICA****OTROS**

- hipotiroidismo
- falla renal crónica
- cirrosis
- pseudocleisis
- insuficiencia adrenal

Modificado de Mollitch ME. (41)

La causa más común de hiperprolactinemia es el desarrollo de tumores originados de lactotrofos. Cerca de 30% de los tumores que caracterizan a las estirpes celulares de la hipófisis anterior corresponde a prolactinomas.

La etiopatogenia del prolactinoma se desconoce, sin embargo se ha sugerido un defecto en la síntesis o liberación, (o ambos) de la DA hipotalámica. Obstrucción del transporte de DA a la hipófisis o desarrollo de refractariedad del lactotrofo al control hipotalámico normal. El hallazgo reciente de la presencia de productos de transcripción correspondientes a los oncogenes celulares myc y fos en tumores experimentales sugiere a la infección por retrovirus como un factor etiológico importante. Sin embargo no existe evidencia suficiente que apoye o descarte cualquiera de estas suposiciones.

Los estrógenos se consideran agentes permisibles de desarrollo de prolactinomas y en ratos los tumores hipofisarios inducidos por estrógenos se caracterizan por su elevado contenido de kalikreína, una proteasa asociada al desarrollo de estos tumores (42,43).

Por otra parte se ha descrito la participación de factores que estimulan el proceso de angiogenesis a nivel hipofisario como factores de crecimiento angiogénicos, prostaglandinas y ciertos lípidos; todos estos aunados a influencias adicionales de tipo parácrino provenientes de macrófagos o linfocitos, involucrados en la génesis de los tumores hipofisarios y son actualmente motivo de estudio.

Finalmente, la prolactina secretada por los prolactinomas es de naturaleza heterogénea, similar a la prolactina circulante de individuos normales. Sin embargo existes informes en la literatura de individuos con prolactinomas cuya PRL circulante presenta proporciones ligeramente elevadas de las formas de mayor peso molecular que las observadas en sujetos normales.

## PROLACTINOMAS

Aunque se estima que los adenomas hipofisarios ocurren en 10% de los tumores intracraneales, se ha evidenciado que es mayor su frecuencia y que se encuentran en un 11 a 23% de las autopsias no seleccionadas (Burrow et al, 1991) (44). Los prolactinomas son el tumor adenohipofisario más común y representan cerca del 30% de todos los adenomas diagnosticados, siguiendo en frecuencia los adenomas secretores de GH, ACTH, MSH, GONADOTROPINAS O TSH. Esto es comprensible considerando que los lactotrofos son aproximadamente un tercio de las células funcionales de la hipófisis. Dada la naturaleza bilateral de la glándula y a que los lactotrofos se localizan en las alas laterales, las lesiones pueden expandirse central o lateralmente.

Histoquímicamente, 70% de los adenomas son cromóforos y el resto pueden ser eosinófilicos o mixtos. A la microscopía electrónica, las células productoras de PRL son fuertemente

granuladas, opuestas a las células de los prolactinomas, que tienen gránulos dispersos, aunque hay variantes densamente granuladas. Una característica distintiva de las células de los adenomas es un amplio tamaño oval y pleomorfismo de los gránulos secretores. Se ha observado que los tumores hipofisarios presentan variedad de tipos histológicos, algunos semejantes a lesiones como meningiomas o linfomas malignos (1).

Morfológicamente los adenomas hipofisarios pueden ser de dos clases: una involucra un tipo de lesión expansivo-compresivo usualmente bien encapsulada. La otra es invasiva, con penetración capsular extensa que abarca la dura, senos y hueso. Aunque la erosión ósea ocurre en lesiones expansivas, se cree que dicha característica se debe a un fenómeno de compresión que destruye el hueso. Progresivamente pueden llegar a comprimir los lóbulos anterior y posterior. El tamaño del tumor varía mucho, la mayoría son microadenomas -menores de 1cm de diámetro- y los macroadenomas con extensión supra y paraselar son mayores de 10mm. Hasta en un 30 a 40% de los casos el estudio imagenológico puede mostrar una silla turca vacía, debido a que los prolactinomas a menudo muestran necrosis parcial espontánea (1-3, 43,44).

Se debe notar que el criterio diagnóstico estricto aplicado a malignidad incluye: pleomorfismo celular, actividad mitótica, atipia nuclear, frecuentemente no aplicable a estas lesiones y por otro lado la mayoría no son autónomas y responden a terapia con agonistas dopaminérgicos. Tales características permiten considerar que tal vez los adenomas hipofisarios de todos los tipos pueden ser variables de hiperplasia, porque raramente son macroadenomas o adenomas invasivos.

Aproximadamente 10% de los adenomas hipofisarios son de tipo invasivo, a pesar de su poca frecuencia, tienden a ocurrir en un grupo de edad más joven, frecuentemente infiltran seno cavernoso y se extienden a planos duros. Neuropatía craneal y neuralgia facial son síntomas presentes al inicio. Sin embargo los carcinomas hipofisarios con manifestaciones de metástasis cefalorraquídeas o extracraneales, son raros (45).

Schlichte y colaboradores (46) en un estudio prospectivo efectuaron análisis clínico, hormonal y radiográfico de 30 mujeres sin tratamiento de hiperprolactinemia. El seguimiento fue en promedio de 5.2 años y no hubo relación entre las concentraciones de PRL inicial y final. Un tercio tuvo mejoría clínica de los síntomas. En las mujeres con amenorrea no se observó declinación de los niveles de PRL sérica y no hubo mejoría en los síntomas menstruales. La disminución en los niveles de PRL se asoció con oligomenorrea o restauración de ciclos menstruales normales.

Ninguna paciente desarrolló macroadenoma o hipofunción hipofisaria durante dicho período, pero algunas pacientes que inicialmente tuvieron estudio imagenológico normal, al final mostraron cambios consistentes con tumor hipofisario, aunque ninguna desarrolló datos clínicos. Así mismo no se observó correlación entre el tamaño tumoral y niveles de PRL y por

tanto no son un indicador de progresión tumoral. Los datos sugieren que la mayoría de los prolactinomas tienen un curso benigno (Koppelman et al, 1983; Martin et al, 1985) (47).

Independientemente de la causa del exceso de prolactina sus signos clásicos son amenorrea y galactorrea en mujeres y galactorrea y disminución de la libido en los hombres; pero amenorrea puede ocurrir con o sin galactorrea, galactorrea puede presentarse sola y generalmente no es espontánea, algunas veces es transitoria o intermitente.

Algunas mujeres hiperprolactinémicas tienen disfunción sexual (Schlichte et al, 1980, 1989) (47,48). Cerca del 90% de las pacientes con prolactinomas presentan amenorrea, oligomenorrea con anovulación o esterilidad. La amenorrea suele ser secundaria y puede surgir después del embarazo o uso de anticonceptivos. Amenorrea primaria se detecta en mujeres que cursaron con hiperprolactinemia en la adolescencia (45). Los valores basales de gonadotropinas frecuentemente son normales a pesar de la disminución en la concentración de esteroides sexuales en pacientes hiperprolactinémicos, dado que PRL inhibe la secreción pulsátil normal de LH o FSH y el incremento a la mitad del ciclo de LH provocando anovulación (Dorrington et al, 1981; Mout et al, 1982) (49,50). Por otro lado se ha reportado un subgrupo de mujeres con niveles elevados de prolactina, síndrome de ovario poliquístico, infertilidad y testosterona sérica elevada (Luciano et al, 1984) (51) pero aún no se elucida el mecanismo de hiperprolactinemia de esta condición.

La presencia de ciclos menstruales regulares en algunas mujeres hiperprolactinémicas puede ser secundaria a formas de PRL de alto peso molecular con actividad biológica disminuida (Jackson et al, 1985) (13-19,52).

La deficiencia de estrógenos en mujeres con prolactinoma puede acompañarse de lubricación vaginal deficiente, síntomas de deficiencia estrogénica y osteopenia (53). Los pacientes pueden mostrar ganancia ponderal, retención de líquidos, irritabilidad e hirsutismo, que se acompaña de una elevación de los valores de DHEA, pudiendo sufrir además ansiedad y depresión (54).

#### DISFUNCION GONADAL EN VARONES:

Los posibles efectos fisiológicos y el sitio de acción de la PRL en el varón son los siguientes:

A nivel hipotalámico incrementa la secreción de GnRH. En hipófisis modula el número de receptores de GnRH del gonadotropo.

A nivel de célula de Leydig, incrementa el número de receptores LH e induce algunas de las enzimas esteroidogénicas. Incrementa receptores citoplasmáticos de Dehidrotestosterona e induce o modula la actividad de 5 alfa reductasa (15,53).

En el espermatozoide aparentemente tiene efecto sobre el metabolismo energético.

La hiperprolactinemia clínicamente se manifiesta por retraso del desarrollo puberal y disfunción sexual caracterizada por disminución de la libido o impotencia erectil, que puede ser transitoria, parcial o total. Los hombres afectados pueden ser infértiles dado que su semen puede mostrar disminución del volumen eyaculado y asteno-oligospermia (45, 55, 56), lo cual no es un hallazgo común. La hiperprolactinemia en ocasiones producirá galactorrea, sin embargo las manifestaciones comunes son las del hipogonadismo. El síntoma inicial es la disfunción de la libido (55, 56). Los prolactinomas en el varón generalmente se identifican tardíamente, cuando surgen: disminución de la visión o hipopituitarismo y prácticamente todos ellos tienen el antecedente de disfunción gonadal o sexual y en algunos se observa dislipidemia (56). El origen de la impotencia presente en estos pacientes no se ha precisado, ya que la reposición de testosterona no corrige el cuadro si la hiperprolactinemia no se elimina.

Por otro lado, se ha observado que en hombres urémicos, deficientes de Zinc, en diálisis y con disfunción sexual -descartándose insuficiencia vascular peneana- y con hiperprolactinemia, el manejo de esta última conduce a mejoría de la función sexual durante el período de tratamiento (57).

#### EVALUACION DE LOS PROLACTINOMAS

En pacientes con galactorrea y/o alteraciones menstruales deben evaluarse los niveles de PRL sérica. Actualmente puede medirse mediante RIA o ELISA. En presencia de un valor elevado se recomienda obtener una 2a y 3a muestra, ya que es una hormona volátil y su liberación puede estimularse por diversos factores. Debe recordarse el patrón secretor de la hormona, dado que muestras obtenidas muy temprano por la mañana pueden dar resultados falsos positivos.

Los valores de referencia normales caen en un rango de 5 a 20ng/ml utilizados por National Institutes of Health and World Health Organization First International Reference Preparation.

En caso de varias determinaciones de PRL elevadas se recomienda medir tiroxina y TSH para descartar hipotiroidismo compensado. Se puede encontrar tiroxina normal baja y TSH elevada. Esto puede acompañarse de hiperplasia hipofisaria, que semeja la presencia de un prolactinoma. Dado que TRH estimula la secreción de TSH y PRL, el tratamiento de estos pacientes con hormonas tiroideas resuelve la hiperprolactinemia e hiperplasia hipofisaria (58,59).

La Historia Clínica y la exploración física permitirán la detección de alteraciones menstruales y galactorrea; así como cefalalgia, alteraciones de los campos visuales o afectación de pares craneales, dependiendo del tamaño y características del prolactinoma.

El estudio imagenológico con TAC o RMN, es suficiente en la mayoría de los casos para detectar la tumoración. En algunos casos es difícil la identificación de microadenomas, por lo que se requiere de un radiólogo experimentado para la revisión de las placas.

No existen criterios radiológicos para distinguir entre adenomas funcionantes y no funcionantes. Por convención la clasificación radiológica de los adenomas hipofisarios está basada en su tamaño.

Las proyecciones radiográficas lateral, frontal y Caldwell son útiles para identificar una silla turca normal (Besser,1976) (60) las placas permiten identificar grandes tumores sellares, observándose erosión o engrosamiento del cuerpo sellar. Sin embargo una imagen normal no excluirá la presencia de un microadenoma para lo que es necesario una imagen convencional de tomografía computada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN).

Entre los avances de la TAC y RMN se encuentra la posibilidad de identificar heterogeneidad de densidades a nivel de la glándula que se remarcan con los medios de contraste. En casos problema las secuencias adicionales T1, T2 permiten apreciar quiasma óptico, cuerpos mamilares, composición de los márgenes anterior y posterior del hipotálamo, hipófisis anterior, posterior y el diafragma sellar (Eister, 1993) (61).

La TAC de alta resolución contrastada ha probado ser tan buena como la RMN en la identificación de microadenomas en manos de un radiólogo experto (Bonneville et al,1989) (62). Es posible identificar degeneración quística y hemorrágica frecuentemente en microadenomas; en la TAC aparece como una masa con un área hiperdensa o de densidad heterogénea (Reid et al, 1985) (63). La RMN permite diferenciar entre áreas hemorrágicas y quísticas dentro de los adenomas, visualizándose zonas de intensidad baja o incrementada en estados subagudos. Cuando 48 horas previas al estudio se han presentado hemorragias, las cuales contienen metahemoglobina pueden observarse áreas de alta intensidad en las imágenes T1 y T2 (Kyle et al,1990) (64).

## TRATAMIENTO

La resección quirúrgica de los tumores secretores de PRL fue inicialmente el tratamiento de primera línea (Yeo et al, 1979) (65). Más de un 60% de estos primeros pacientes fueron mujeres jóvenes con microadenomas que se sometieron a cirugía transesfenoidal, sin embargo esto no fue un predictor favorable, dado que la recurrencia de los índices de hiperprolactinemia registrados son del 39 al 50% (Serri et al, 1983; Schlechte et al, 1986) (66,67). Algunas series reportan incluso falta curativa hasta en un 100% de los casos.

La radioterapia no es una opción terapéutica primaria viable para restaurar fertilidad, dado que la mejoría puede llevar años antes de ser realmente efectiva y rara vez mejora la hiperprolactinemia y por ende es rara la normalización de los ciclos menstruales.

Numerosos reportes han documentado el desarrollo de potentes agonistas dopaminérgicos que conducen a una terapia efectiva y racional de los prolactinomas (Flückiger et al, 1976) (68).

Todos los agonistas dopaminérgicos causan una rápida y sustancial disminución de la secreción de PRL y una disminución del tamaño tumoral (Thorer et al) (69). Bromocriptina (BR) (Parlodel, Sandoz) es ampliamente utilizado en Estados Unidos; normaliza los niveles de PRL y restaura los ciclos menstruales en 85 a 90% de las mujeres con microadenomas. Pergolide (Permax, Lilly) tiene una duración de acción más larga y es igualmente efectivo. En mujeres con macroadenomas un agonista dopaminérgico normaliza PRL y restaura los ciclos menstruales hasta en un 70% y el tamaño del tumor se reducirá a la mitad en más del 40% de los pacientes (Molitch et al, 1985) (70).

En hombres, se requieren dosis más altas para disminuir los niveles de prolactina y el tamaño del tumor sin que estos se asocien uniformemente con normalización de los niveles de testosterona o restauración de la potencia (Carter et al, 1978) (71).

La reducción del tamaño tumoral puede observarse 6 semanas después del tratamiento y es consecuencia de reducción del tamaño individual celular y de necrosis (Mori et al, 1985) (72).

Los agonistas dopaminérgicos también pueden incrementar el contenido de tejido fibroso de los adenomas secretores de PRL (Esiri et al, 1986) (73).

En forma aguda, la terapia con agonistas dopaminérgicos puede asociarse con náusea, vómito, constipación nasal e hipotensión ortostática. Estos efectos colaterales usualmente no requieren discontinuación de la droga y pueden disminuirse con reducción de las dosis (Vance et al, 1984) (74). Los efectos a largo plazo con esta terapia se desconocen, sin embargo un pequeño número de pacientes con enfermedad de Parkinson que requieren altas dosis de bromocriptina han desarrollado fibrosis pulmonar (McElvaney et al, 1988) (75).

La suspensión del tratamiento conduce a un rápido retorno a los niveles de PRL pretreatmento y progresión del tamaño tumoral (Vance et al, 1984) (74). La terapia permanente disminuye los

niveles de PRL (Wang et al, 1987) (76). La resolución de la hiperprolactinemia después de la terapia médica debe interpretarse con precaución con los prolactinomas ya que pueden no desaparecer con el tratamiento (Schlechte et al, 1989) (61)

Estudios previos han demostrado que los receptores dopaminérgicos D2 tienen una densidad alta en los prolactinomas y que están acoplados negativamente con adenilciclase, en tales adenomas incluso la terapia con BR a dosis elevadas no reduce invariablemente la secreción de prolactina (77) y el tumor puede seguir creciendo a pesar del tratamiento dado que muestran inhibición máxima de la actividad de adenilciclase; por lo que en algunos pacientes con prolactinomas resistentes a BR, el porcentaje de esta situación varía entre un 5 y 18% de acuerdo a diferentes series, y un porcentaje muy similar se ha referido en pacientes tratados con otros derivados del ergot (68-70,78).

No se sabe exactamente que mecanismos están implicados en la resistencia a los dopaminérgicos. Probablemente la absorción variable del medicamento o alguna anomalía en su farmacocinética podrían explicar dicha resistencia, ya que se ha observado normal en estudios de pacientes resistentes. Sin embargo hay que notar que entre los pacientes con prolactinoma hay una población insensible al tratamiento con agonistas dopaminérgicos. Estudios previos in vivo o in vitro sugieren que los microprolactinomas son más sensibles a la DA que los macroprolactinomas. Actualmente se piensa que solamente un seguimiento a largo plazo que demuestre la persistencia de la hiperprolactinemia puede sugerir el diagnóstico de resistencia. En algunos pacientes esta resistencia se acompañó de crecimiento tumoral a pesar del tratamiento. A este respecto se han reportado casos aislados que describen pacientes con prolactinomas invasivos a pesar de la BR. Como generalmente estos tumores tienen apariencia de lactotropos adenomatosos una apariencia histológica benigna parece contrastar con un patrón de crecimiento invasivo in vivo. Estos lactotropos adenomatosos de los pacientes resistentes fueron relativamente insensibles a los efectos inhibitorios de BR sobre la secreción de PRL y encontrados previamente en cultivos de prolactinomas. Esta anomalía puede ser local a nivel de receptor dopaminérgico D2 o a nivel postreceptor (79) y paralela a la disminución en la densidad en los sitios de unión dopaminérgicos (80).

Otro defecto a nivel postreceptor se apreció en las proteínas G de macroprolactinomas y en pacientes con acromegalia por lo que la terapia con BR en éstos casos es ineficiente a pesar de dosis elevadas y la duración de tratamiento.

En estas condiciones son necesarios estudios con agonistas dopaminérgicos de mayor potencia y vida media prolongada (pergolide, carbergoline) que muestren los resultados de la terapia a largo plazo con este tipo de derivados del ergot.

## MESILATO DE PERGOLIDE.

((8 beta)- 8-[(metilitio)metil]-6-propilergoline monometanosulfonato)

Mesilato de Pergolide ((8 beta)-8-[(metilitio)metil]-6-propilergoline monometanosulfonato) es un potente alcaloide sintético derivado del ergot (12), útil en el tratamiento de hiperprolactinemia, incluyendo la de origen tumoral, acromegalia, enfermedad de Parkinson y en combinación con otros medicamentos, ha mostrado utilidad en el manejo de esquizofrenia, depresión y procesos inflamatorios.

Varios estudios han evaluado la toxicidad aguda, subcrónica y crónica de las dosis orales de Pergolide observándose la eficacia y seguridad del medicamento en animales de experimentación y en humanos. Es altamente efectivo en la inhibición de los niveles de prolactina, con una vida media prolongada de 24 horas o más (81).

Como antiparkinsoniano es efectivo por su acción en los receptores D1 de la DA. Es satisfactorio en el manejo del parkinsonismo idiopático mejorando los síntomas de ésta entidad y la calidad de vida de los pacientes (82). La estimulación a nivel de la membrana estrlada y su selectividad por éstos receptores sugieren su bioactividad en el sistema nervioso (83-88).

Generalmente a dosis baja (menos de 2mg por día) Pergolide ha mostrado marcada disminución de la discinesia en el Parkinson (89). Su beneficio ha permitido la reducción hasta de un 25% de la dosis de levodopa así como los efectos adversos de éste medicamento (90).

Otros estudios han mostrado su efecto adyuvante con antidepressivos tricíclicos o inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO). En éstos pacientes se ha descrito mejoría permanente con una dosis efectiva de 0.25mg a 2mg de Pergolide (91).

Igualmente, se han comparado sus efectos a nivel de sistema nervioso autónomo, cardiovascular y respiratorio con BR, observándose efectos cualitativamente similares pero a dosis generalmente más bajas, patentizándose su potencia relativa. Estos estudios confirman la selectividad farmacológica de Pergolide a dosis baja e indican su potencial farmacológico al producir efectos colaterales en menor proporción a nivel de función cardiovascular, principalmente a nivel de tensión arterial y permitiendo un mayor rango de seguridad con respecto al sistema respiratorio y nervioso (92).

Así mismo se han estudiado sus efectos a nivel renal, respuesta de aldosterona, actividad de renina plasmática y catecolaminas en comparación con metoclopramida y BR, observándose menores efectos colaterales debido a su acción agonista sobre los receptores dopaminérgicos D1, los cuales son influidos por BR (2.5-30mg/día); metoclopramida (10mg/día) y Pergolide (50-500mcgr/día) demostrándose su eficacia y seguridad en pacientes con prolactinomas (93).

Adicionalmente se ha investigado el mecanismo de acción por el que Mesilato de Pergolide tiene actividad antiinflamatoria. En estudios en ratas a dosis de 0.3mg/kg se ha registrado un potencial de actividad de los glucocorticoides circulantes induciendo la eliminación de corticosterona sin disminuir la producción de Tromboxano B2, Prostaglandina E2 o Leucotrieno B4. Los experimentos en modelos de inflamación crónica han mostrado el poder antiinflamatorio de Pergolide dado su efecto inmunosupresivo potencial. Las dosis asociadas a otros medicamentos que actúan a nivel adrenergico y antagonistas de los receptores dopaminérgicos indican un efecto antiinflamatorio de Pergolide (94).

Pergolide activa los receptores presinápticos y postsinápticos dopaminérgicos con selectividad aparente por los primeros. En ratas, dosis bajas de Pergolide (0.01mg/kg o menos intraperitoneales) disminuyen el recambio de DA a nivel cerebral, sus concentraciones reducen espontáneamente la presión sanguínea en ratas hipertensas. A dosis de 0.05mg/kg intraperitoneales, Pergolide causó mejoría a nivel de las lesiones nigroestriales, elevación de los niveles séricos de corticosterona, hipermotilidad y conducta estereotipada. Todas estas acciones son debidas a la estimulación de los receptores de DA en varios sitios, pero los datos sugieren que Pergolide puede tener afinidad preferencial por receptores de DA presinápticos. Si dosis bajas de Pergolide pueden reducir la transmisión dopaminérgica por activación de los receptores presinápticos que controlan dopamina estas acciones son útiles terapéuticamente en esquizofrenia sin causar discinesia tardía o en el tratamiento de éste tipo de discinesia. La larga duración de la acción de Pergolide observada en animales y humanos es una ventaja importante sobre otros agonistas dopaminérgicos (95-99).

Los efectos de Pergolide sobre la hipófisis anterior también se han demostrado ampliamente. De hecho Pergolide fue desarrollado como una alternativa terapéutica de BR, demostrándose su acción más prolongada así como su potencia. Esta duración de la supresión de prolactina con cualquiera de sus 4 metabolitos (sulfoxido, sulfona, despropilpergolide y despropilpergolide-sulfoxido) han mostrado su potente actividad a nivel de los receptores D2. Los compuestos son activos por vía oral o parenteral y son más potentes en comparación con BR (1/200 vs 1/20) (97,100).

## JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

Desde la década de los setentas los agonistas dopaminérgicos derivados del ergot, han sido ampliamente usados en el manejo de la hiperprolactinemia, incluyendo la de origen tumoral.

Entre estos medicamentos, Bromocriptina (BR) ha servido como prototipo ya que su estructura similar a DA le permite mimetizar su acción en la hipófisis anterior.

La experiencia con BR ha mostrado que normaliza los niveles de PRL, disminuye el tamaño tumoral y restaura la ovulación en 80 a 90% de los pacientes. Sin embargo se han identificado pacientes que presentan resistencia a la acción del medicamento, escape al efecto dopaminérgico en el transcurso del tratamiento, intolerancia de algunos sujetos a los efectos colaterales y que se presenta rebote de la hiperprolactinemia al suspenderse el medicamento entre un 60 y 100%. Por otro lado la vida media de BR requiere del uso de más de una dosis diaria y su costo resulta elevado.

Considerando que en estudios comparativos con el manejo quirúrgico se ha observado normalización de los niveles de PRL en los pacientes tratados médicamente más eficazmente (86.7%) contra los tratados quirúrgicamente (69.2%) además de restaurar la ovulación (80% vs 61.5% respectivamente) (Aono y Kurachi 1983), es importante contar con experiencia con otros agonistas dopaminérgicos, para dar oportunidades terapéuticas a pacientes con hiperprolactinemia tumoral con las características antes señaladas.

Mesilato de Pergolide es también un derivado del ergot, más potente que BR, cuya acción farmacológica prolongada permite administrarlo en una sola dosis diaria efectiva para suprimir los niveles de PRL por un período mayor de 24 horas en pacientes hiperprolactinémicos con o sin prolactinomas, observándose durante su uso reducción del tamaño tumoral (Franks, et al 1981; Kleinberg et al, 1983)

En el Hospital General de México S.S. la hiperprolactinemia tumoral representa una prevalencia de 5 casos por cada 1000 pacientes endocrinológicos vistos en la consulta externa del Servicio y una incidencia de 100 a 150 casos por año. Es indudable que el número de casos aumentaría si tomamos en cuenta a todos los pacientes con hiperprolactinemia en los cuales aún no se demuestra la causa tumoral, que sin embargo son susceptibles de presentarla en un tiempo posterior o bien en otras enfermedades en donde PRL juega un papel relevante dentro de la fisiopatogenia, como en el caso de mastalgia, mastopatía fibroquistica, enfermedad de Parkinson, donde Mesilato de Pergolide puede incidir en forma favorable.

**HIPOTESIS****H1.**

**Mesilato de Pergolide representa un excelente medicamento en el tratamiento de los pacientes con hiperprolactinemia tumoral refractoria o recidivante al empleo de otros agonistas dopaminérgicos.**

**OBJETIVOS**

1. **Conocer el comportamiento de los niveles de PRL en pacientes con hiperprolactinemia tumoral, resistentes, refractarios o con intolerancia al manejo con otro agonista dopaminérgico derivado del ergot, durante:**
  - A) **una fase aguda de 24 horas posterior a la administración de una dosis de 0.050mg de Mesilato de Pergolide.**
  - B) **una fase subaguda de una semana, con administración de Mesilato de Pergolide 0.050mg/día.**
  
2. **Demostrar la eficacia, tolerancia y seguridad de Mesilato de Pergolide a dosis diaria de 0.050mg en una fase terapéutica de 3 meses, en un grupo de pacientes con hiperprolactinemia tumoral resistente o refractaria .**
  
3. **Conocer el grado de recidiva clínica y hormonal al suspender el tratamiento con Mesilato de Pergolide.**

## METODOLOGIA

### I. DISEÑO DEL ESTUDIO

Abierto y longitudinal en un grupo de 18 pacientes en quienes se efectuó:

- 1a. fase: Detección y confirmación del diagnóstico mediante Historia Clínica, exámenes de laboratorio y estudio imagenológico.
- 2a. fase: Tratamiento con el activo de investigación durante 3 meses
- 3a. fase: Seguimiento a un mes sin tratamiento.

### II: MEDICAMENTO DE INVESTIGACION:

Mesilato de pergolide (PERMAX: Eli Lilly y Cia. de Mexico) en comprimidos de 0.050mg en cajas con 30 unidades, mismas que fueron suficientes para un mes de tratamiento de cada paciente.

### III: PACIENTES:

Se estudiaron 18 pacientes con hiperprolactinemia tumoral de la Consulta Externa de la Clínica de Hipotálamo-Hipófisis del Servicio de Endocrinología del Hospital General de México, S:S. quienes no habían demostrado respuesta al tratamiento con otro agonista dopaminérgico. Dicho medicamento se suspendió 4 semanas antes de iniciar administración de Mesilato de Pergolide.

**CRITERIOS DE INCLUSION**

- Sexo: masculino o femenino.
- Edad: 18 a 50 años.
- Niveles de prolactina promedio => 50ng/ml después de un período de 4 semanas sin medicamento.
- No intervenidas quirúrgicamente de hipófisis 6 meses previos al estudio.
- Demostración de tumor hipofisario por resonancia magnética contrastada.
- Que otorguen su consentimiento firmado.

**CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Niveles de prolactina promedio por debajo de 50ng/ml.
- No evidencia de tumor hipofisario por resonancia magnética.
- Hiperprolactinemia de origen no tumoral.
- Embarazo.
- Edad menor de 18 años o mayor de 50 años.
- Pacientes con hipotiroidismo o hipercortisolismo no corregido.
- Pacientes que al examen físico o bien en los exámenes de laboratorio mostraran resultados anormales a nivel cardiovascular, renal, gastrointestinal o hepático.
- Pacientes sometidos a adenectomía hipofisaria o radiación 6 meses previos al estudio.
- Que no desearan participar voluntariamente en el estudio.

## METODO DE ESTUDIO

Conducido de acuerdo a las guías establecidas por la Declaración de Helsinki.

### VALORACION INICIAL

- Historia Clínica
- Exámen físico
- Exámenes de laboratorio: biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática y exámen general de orina.
- Niveles promedio de prolactina basal (3 determinaciones)
- Campimetría
- Imagenología
- Consentimiento firmado

#### I. FASE AGUDA: de un día

Se realizó en 5 de las 18 pacientes con hiperprolactinemia secundaria a tumor hipofisario refractarias al tratamiento con drogas dopaminérgicas. Cada paciente recibió Mesilato de Pergolide a dosis de 0.050mg antes del desayuno, tomando muestras de sangre para la determinación de prolactina a las -1, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 20, y 24 horas.

#### II. FASE SUBAGUDA: de una semana

Las mismas 5 pacientes recibieron Mesilato de Pergolide a dosis de 0.050 mg antes del desayuno diariamente por una semana, tomando muestras de sangre para la determinación de prolactina a los 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, y 7 días.

### III. FASE CRONICA: de tres meses.

Las 5 pacientes de la fase aguda y subaguda a quienes se sumaron otras 5 pacientes (Grupo A) continuaron el manejo con Mesilato de Pergolide 0.050mg/día durante 3 meses luego de esto se suspendió el tratamiento y se midieron los niveles de prolactina cada semana durante un mes post-tratamiento.

Grupo B: se sumaron 8 pacientes más que cumplieron con los criterios de inclusión referidos. Recibieron Mesilato de Pergolide a dosis de 0.050mg/día durante tres meses, efectuándose durante el primer mes determinaciones de niveles de prolactina cada semana. Se valoró entonces la posibilidad de incrementar la dosis a 0.075mg si no se había obtenido reducción > del 50% de los niveles de PRL.

Todos los pacientes se sometieron a valoración clínica en los tiempos pre establecidos, registrándose evolución y mejoría clínica así como efectos secundarios.

**EVALUACION****I: PARAMETROS DE VALORACION CLINICA****GALACTORREA:****GRADO 0: AUSENTE****I: LIGERA (1-2 gotas a la presión)****II: MODERADA (secreción leve a la presión)****III: SEVERA (secreción láctea espontánea)****ALTERACIONES MENSTRUALES:****A. AMENORREA** más de 6 meses entre menstruaciones**O: OLIGOMENORREA** ciclos irregulares mayores de 35 días entre uno y otro**P: POLIMENORREA:** ciclos menstruales frecuentes (21 días duración)**Hp: HIPOMENORREA:** hemorragia cíclica en cantidad anormalmente pequeña.**HP: HIPERMENORREA:** hemorragia cíclica en cantidad excesiva.**M: METRORRAGIA:** hemorragia intercalada entre ciclos normales.**CEFALALGIA Y PARALISIS OCULOMOTORA:****0: AUSENTE****1: LIGERA****2: MODERADA****3: SEVERA**

**ALTERACIONES VISUALES**

- 0: AUSENTE**
- 1: CUADRANTOPSIA**
- 2: ESCOTOMIA**
- 3: HEMIANOPSIA**
- 4. OTRAS**

**II: PARAMETROS DE EVALUACION DEL TRATAMIENTO****EFICACIA:**

La eficacia del Mesilato de Pergolide fue valorada de acuerdo a la disminución en las concentraciones plasmáticas de prolactina. Dentro de la eficacia se valoró la recurrencia después del primer mes de suspendido el medicamento

Los datos hormonales se estudiaron utilizando prueba estadística de t student

Se consideró

- MUY BUENA:** normalización de los niveles de prolactina
- BUENA:** disminución de prolactina MAYOR del 50%
- MODERADA:** disminución de prolactina HASTA un 50%
- POBRE:** disminución de prolactina MENOR del 50%

**TOLERANCIA:**

Fue observada de acuerdo al reporte de efectos secundarios los cuales se calificaron como sigue:

**MUY BUENA:** ausencia de efectos adversos  
**BUENA:** efectos adversos que no requirieron tratamiento  
**MODERADA:** efectos adversos que requirieron tratamiento  
**POBRE:** efectos adversos que requirieron suspensión del tratamiento

**SEGURIDAD:**

Probada mediante examen clínico de rutina y verificación de pruebas generales de laboratorio para medir función hepática y renal, realizados en forma basal y comparados con los resultados obtenidos al final del tratamiento.

## MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 18 pacientes de la Clínica de Hipotálamo Hipófisis del Servicio de Endocrinología del Hospital General de México de ambos sexos con rango de edad de 19 a 46 años. Las manifestaciones clínicas de las pacientes antes del tratamiento con el agonista dopaminérgico derivado del ergot, Mesilato de Pergolide se resumen en el cuadro No. 1.

En el anexo 1 se resume el algoritmo de estudio efectuado en las pacientes seleccionadas.

Todas las pacientes presentaban hiperprolactinemia promedio  $>$  de 50ng/ml en 3 muestras basales.

Se evidenció tumor hipofisario mediante estudio imagenológico en el 100% de los casos.

Las pacientes cursaban con signos y síntomas secundarios a hiperprolactinemia (galactorrea, alteraciones menstruales y/o infertilidad) o de crecimiento tumoral (alteraciones campimétricas).

A las pacientes que cumplieron los criterios de inclusión referidos, se les informó del tipo de estudio y otorgaron su consentimiento por escrito.

En todas se efectuó Historia Clínica completa.

Examen físico diario durante la fase aguda, en las pacientes seleccionadas para dicha fase. Cada semana en la fase subaguda y cada mes durante los 3 meses subsiguientes de tratamiento en todas las pacientes.

Se efectuaron exámenes de laboratorio que incluyeron Biometría Hemática completa, química sanguínea, pruebas de función hepática, uroanálisis, basales y al final del estudio.

La Campimetría fue realizada con el perimetro de Goldman y en un aparato Allergan Humphrey con estímulo III, WHITE, BCKGND 31.5 ASB BLIND SPOT CHECK SIZE III

Se determinaron niveles de prolactina en suero mediante método de RIA, al inicio del estudio, en los tiempos determinados en cada fase y al final del estudio. El límite superior máximo fue de 20ng/ml.

Se realizó Resonancia Magnética de silla turca, con cortes axiales, coronales y sagitales en secuencia T1, T2 y T1 contrastadas al inicio del estudio, en un equipo General Electric MR-Max 0.5 Tesla de intensidad magnética. Todos los estudios pre y post-tratamiento fueron evaluados por un mismo radiólogo.

En cada revisión se efectuó exploración física, se registraron signos vitales y se asentaron los efectos colaterales referidos por los pacientes, así como la evolución de la sintomatología que cada uno había referido como positiva al inicio del estudio y valorada como se mencionó en los parámetros de evaluación clínica y de tratamiento.

### **ANALISIS ESTADISTICO**

**Los resultados fueron concentrados en el expediente clínico y evaluados estadísticamente mediante Prueba de Chi cuadrada y t Studen fijando el valor de significancia en p menor 0.05.**

**RESULTADOS****NIVELES DE PROLACTINA****FASE AGUDA:**

En el anexo 1 se especifica el método de estudio empleado.

Las características clínicas de los pacientes se resumen en el Cuadro No. 1.

En esta fase se incluyeron 5 pacientes del sexo femenino con edad media de 24.2 +/- 4.6 años (19 a 30 años) Con niveles basales de PRL (promedio de 3 determinaciones) con una media 219.8 +/- 147.6 ng/dl (459-87ng/ml).

Luego de la administración de Mesilato de Pergolide, dosis única de 0.050 mg vía oral, se observó disminución progresiva de los niveles de PRL desde la primera hora, siendo estadísticamente significativa ( $p < 0.005$ ) a las 6 horas, el mayor descenso del 72% se observó a las 10 horas de administración.

Los niveles de PRL disminuyeron más del 50% en 4 de las 5 pacientes a las 24 horas. En 2 de ellas la reducción fue mayor del 90% alcanzando normalización de los niveles de PRL en suero una. La paciente restante no mostró ninguna modificación.

La Gráfica No. 1 muestra el comportamiento de reducción durante las 24 horas y en la gráfica No. 2 observamos la curva de descenso promedio.

**FASE SUBAGUDA.**

Durante la primera semana de tratamiento, continuó observándose esta respuesta de descenso en 4 de las 5 pacientes. Al inicio los niveles de PRL media fueron de 88 +/- 74ng/ml (206-10ng/ml) alcanzados después del primer día de tratamiento. El porcentaje de reducción máximo fue de 93.5%. En 2 pacientes se observó BUENA respuesta (mas del 50% de reducción), en otras 2 hubo disminución de los niveles de PRL apreciándose reducción mayor del 90% y manteniéndose una de ellas con niveles normales de PRL en suero; otra paciente mostró solamente 28.7% de reducción.

La grafica No.3 muestra los niveles de PRL registrados diariamente. Observándose en la gráfica No.4 la máxima disminución durante el sexto día de tratamiento con una  $p <$  de 0.001 estadísticamente significativa.

## FASE CRONICA:

A las 5 pacientes anteriores se adicionaron otras 5 del sexo femenino de la Clínica de Hipotálamo-Hipófisis que cumplieron los criterios de inclusión.

La edad media del grupo fue de 26.7 +/- 7.8 años (19-46 años) y las 10 pacientes (Grupo A) recibieron 0.050mg de Mesilato de Pergolide por 3 meses. Durante el primer mes se determinaron niveles de PRL en suero semanalmente y posteriormente cada mes por dos meses más. El tratamiento se suspendió durante un mes, en el cual se midieron los niveles de PRL en suero también cada semana.

El primer mes se observó 85% de reducción de los niveles de PRL, (p menor 0.01) estadísticamente significativo, alcanzando 93% de reducción máxima al tercer mes. En la gráfica No.5 se muestra el descenso de los niveles PRL en éste Grupo A, en quienes las determinaciones semanales post-tratamiento mostraron desmejoría del porcentaje de reducción hasta un 57.9% la primera semana, alcanzando un 63.9% al final de la cuarta semana. No obstante que los niveles de PRL mantuvieron una media de 103 +/- 41.9ng/ml(161 +/- 43ng/ml), ninguna paciente persistió normoprolactinémica y en 2 de ellas los niveles finales rebasaron los basales promedio (fenómeno de rebote). En una paciente se detectó embarazo durante el tercer mes de tratamiento.

El segundo grupo (Grupo B) incluyó a las pacientes del Grupo A, a quienes después de suspenderse el medicamento durante un mes, se reinició el tratamiento por 3 meses más, además de otras 8 pacientes de la Clínica de Hipotálamo-Hipófisis; se administró Mesilato de Pergolide 0.050mg, dosis única diaria.

En el cuadro No.1 se resumen las características de las 18 pacientes estudiadas.

La edad media total fue de 27.3 +/- 6.9 años (19-46). Al inicio de esta fase el grupo mantenía PRL en suero promedio de 210.5 +/- 197ng/ml. Desde la primera semana de tratamiento la reducción de PRL fue evidente al registrarse niveles de 42.8 +/- 38.3 ng/ml. Los niveles continuaron disminuyendo y en la cuarta semana mejoraron a 35 +/- 34 ng/ml. Este comportamiento continuó registrándose y al tercer mes la PRL en suero media disminuyó hasta 23.5 +/- 27.3 ng/ml, alcanzando un 90.6% de reducción.

En la grafica No.7 se observan los niveles de PRL detectados durante los 3 meses de seguimiento. La gráfica No.8 muestra el promedio de los mismos.

## EFICACIA

### FASE AGUDA

A este respecto observamos BUENA respuesta en 3 pacientes a las 4 horas de administración del medicamento. 2 mantuvieron dicha respuesta y una mejoró en forma evidente hasta la normalización (MUY BUENA respuesta) de los niveles de PRL en suero. En las dos pacientes restantes la eficacia fue POBRE ya que solo se observó disminución del 6% en una y en la otra no hubo cambios con respecto a los niveles basales.

### FASE SUBAGUDA.

Se mantuvo la tendencia a la reducción de los niveles de PRL. Durante el quinto día de tratamiento se registró BUENA respuesta en 3 pacientes, una mantuvo niveles normales (MUY BUEN respuesta) y la restante mostró POBRE disminución de estos.

En promedio 4 de las pacientes mostraron BUENA respuesta, la cual fue estadísticamente significativa al sexto día de manejo.

### FASE CRONICA DE SEGUIMIENTO.

En este grupo se incluyeron 18 pacientes en quienes se determinó MUY BUENA respuesta en 7 (39%) y BUENA en los 11 (61%) restantes al primer mes de tratamiento. Los niveles de PRL continuaron mejorando y al tercer mes 12 pacientes (67%) mostraron MUY BUENA y 6 (33%) BUENA respuesta (Cuadro No.3).

### GALACTORREA

Inicialmente 16 pacientes presentaban galactorrea: 3 (18.7%) grado III, 10 (62.5%) grado II y 3 (18.7%) grado I.

Al final de los 3 meses de tratamiento la evolución fue la siguiente:

Dos de las pacientes (12.5%) con galactorrea grado III disminuyeron a grado I y en una (6.9%) desapareció.

Entre los pacientes con galactorrea grado II; 2 (12.5%) mejoraron a grado I, en 7 (43.7%) desapareció y la restante se embarazó al final de los 3 meses de tratamiento.

En cuanto a las 3 pacientes (18.7%) con galactorrea grado I en una (6.2%) no se modificó el síntoma y en dos (12.5%) desapareció. (Cuadros 6 y 7)

#### ALTERACIONES MENSTRUALES

En 8 pacientes con amenorrea secundaria al inicio del estudio se observó desde el primer mes de tratamiento que 6 normalizaron sus ciclos menstruales, una paciente mejoró a oligomenorrea y la restante no sufrió modificaciones, dado que cursa con panhipopituitarismo secundario a adenohipofisectomía.

El 100% de las 8 pacientes que inicialmente cursaban con oligomenorrea normalizaron sus ciclos después del primer mes y una paciente se embarazó al final de los 3 meses de tratamiento.

El varón que presentaba disminución de la libido refirió mejoría al respecto. (Cuadro No. 8)

#### ALTERACIONES VISUALES

No se registraron variaciones campimétricas en los pacientes con respecto a las de ingreso al estudio.

#### EFFECTOS SECUNDARIOS:

El medicamento en general fue MUY BIEN tolerado por 7 pacientes (38.9%) y BIEN tolerado en los 11 restantes (61.1%).

**CEFALALGIA:** fue transitoria en 5 de los pacientes durante la primera semana y en una durante el primer mes de tratamiento. En dos de estas pacientes se relacionó a HIPOTENSION ARTERIAL que no ameritó tratamiento adicional.

**NAUSEA:** 6 pacientes presentaron este síntoma, 5 de ellas en forma transitoria durante los primeros 3 a 7 días de tratamiento y en una fue persistente durante los 3 meses de seguimiento, sin embargo, ninguna ameritó manejo específico.

**CONSTIPACION NASAL:** Se presentó en una paciente, después de las primeras 3 horas de administración, durante los 3 meses de seguimiento.

Ningún paciente ameritó suspensión del tratamiento.

## DISCUSION

Hasta antes de que existiera la posibilidad de tratamiento médico para la hiperprolactinemia tumoral, el tratamiento quirúrgico y la radioterapia eran las únicas posibilidades.

La introducción clínica de los agonistas dopaminérgicos ha facilitado ampliamente el tratamiento de los pacientes hiperprolactinémicos y hoy en día representan un elemento terapéutico de gran valor en el manejo de esta entidad.

Inicialmente se dio gran auge al empleo de BR, pues aparte de la mejoría clínica que producía, tenía la capacidad de disminuir el tamaño tumoral comprobado en cuanto hubo la posibilidad de estudios radiológicos. A pesar de esta importante acción, BR tiene una duración de acción relativamente corta, requiriéndose la administración diaria del medicamento en varias tomas al día (2 o más), además de que en varios casos la dosis elevada (7.5 a 10mg) no reduce invariablemente la secreción de PRL en estos pacientes y el tumor puede continuar su crecimiento a pesar del tratamiento.

Los efectos colaterales de BR ocurren frecuentemente al inicio de la terapia, así como también durante el tratamiento a largo plazo. Se ha estimado que la incidencia de los efectos colaterales durante las primeras semanas de terapia son hasta de un 69%, mientras que la intolerancia severa que amerita suspensión del tratamiento ocurre en 5% de los pacientes hiperprolactinémicos (10).

Pergolide es un derivado del ergot sintético, que tiene un tiempo de acción mucho más prolongado que BR. Dada en una sola dosis oral en la noche, varios autores han encontrado que la droga es mucho mejor tolerada que BR.

En nuestro estudio comprobamos la eficacia de los medicamentos basados en 1) reducción de los niveles de PRL en suero, 2) reducción o cese de la galactorrea y 3) restauración de ciclos menstruales en las mujeres con amenorrea y mejoría de la libido o disfunción sexual en hombres, a pesar de existir resistencia, intolerancia o refractariedad a BR u otro agonista dopaminérgico.

Durante todas las fases del estudio observamos:

Una dosis oral de 50 mcgs. de Mesilato de Pergolide redujo los niveles de PRL en suero en el 100% de las pacientes dentro de las primeras 24 horas (Gráficas No. 1 y 2). La disminución fue estadísticamente significativa ( $p$  menor 0.005) desde las 6 horas y el nadir ocurrió a las 10 horas después de la administración del medicamento con supresión continua respecto a los valores pretratamiento.

Esta respuesta fue semejante a la reportada por Kleinberg et al, 1983, (102) quien refiere nadir a las 15 horas (rango: 4 a 24 hs) de la administración de una dosis única de 50 mcg. de Pergolide Kletzky et al, 1986 (103) refieren inhibición significativa desde las 2 horas y reducción máxima a las 8 horas, su estudio refiere la administración inicial de 25 mcgs. de Pergolide, haciendo incapie en haber obtenido patrones similares sobre la liberación de PRL con administración de 50 mcg. sin observar diferencia significativa entre estas dosis. Lamberts y Quik en 1991 (101) compararon la eficacia y seguridad de Pergolide y BR en un estudio multicéntrico. Señalando que la dosis óptima de Pergolide fue de 50 mcg diarios, suficiente para reducir los niveles de PRL, suprimir los síntomas y disminuir el tamaño tumoral. El efecto se observó tanto en micro como en macroadenomas, confirmando que la terapia con este agonista dopaminérgico es superior a la cirugía y radioterapia, por lo que es el tratamiento de primera línea, sobre todo considerando su potencia, ya que los estudios clínicos efectuados han demostrado que la dosis de relación Pergolide y BR es de 1:100.

Una dosis promedio de 50 mcg de Pergolide (25-75 mcgs.) tiene efecto supresor sobre la secreción de PRL, control de los signos y síntomas inducidos por hiperprolactinemia tumoral o por hiperprolactinemia detectada en pacientes sin evidencia de tumor hipofisario, mientras que se requieren de 7.5 a 15 mgs. de BR diarios. Se ha observado que la terapia a largo plazo con Pergolide permite mayor adherencia al tratamiento, dado que se requiere una dosis única diaria, agregándose a esto su seguridad ya que no se han reportado efectos sobre otros órganos debido al medicamento (101) y no se hace necesario el control médico intensivo.

Lamberts, Kleinberg y Kletzky, refieren disminución continua y progresiva de los niveles de PRL durante la primera semana de tratamiento, tiempo que corresponde a la fase subaguda de nuestro grupo, en la cual continuamos observando disminución de PRL en suero, estadísticamente significativa al sexto día de administración de Pergolide y progresivo durante el seguimiento.

L'Hermite et al, 1982 (104) reportaron que en 5 pacientes, los niveles de PRL en suero normalizaron durante 48 horas con una dosis oral de 50 mcgs. de Pergolide. Al año siguiente, reportaron el seguimiento durante 18 meses de 18 pacientes hiperprolactinémicos, 12 de ellos (67%) habían sido tratados previamente con BR, y entre estos, 2 habían sido sometidos a cirugía transfenoidal; en 100% de estos pacientes también se observó normalización de PRL, aunque ameritaron incremento de la dosis de Pergolide (100-300mcg) y requirieron entre 10 días y 18 semanas de tratamiento (105). Franks et al, 1983, también ha recomendado el uso de Pergolide en el tratamiento a largo plazo de los pacientes tratados previamente con BR y que hayan referido intolerancia o resistencia (106).

En nuestro grupo de 18 pacientes, manejado durante 3 meses continuos sin suspender el medicamento, se observó un descenso constante de los niveles de prolactina en suero alcanzando un promedio de reducción de más del 90%.

Nuestros datos confirman las evaluaciones preliminares del tratamiento con Pergolide en la supresión de la secreción de PRL. Sin embargo pocos estudios han documentado el comportamiento de los niveles de PRL al suspender el medicamento. Nosotros observamos que el 100% de los pacientes presentaron recuperación progresiva de los niveles de PRL basal promedio, presentandose en 2 pacientes (11%) efecto de rebote.

La eficacia del medicamento fue BUENA (más del 50% de reducción de los niveles de PRL) en la fase aguda, mejorando a MUY BUENA (normalización de los niveles de PRL) en la fase subaguda y en la fase crónica de 3 meses el 75% del grupo presentaba normoprolactinemia.

Respecto a la evolución clínica de los pacientes, fue evidente la disminución de la galactorrea ya que en 62.5% de las pacientes desapareció, mejoraron su grado de galactorrea cerca del 30% y una se embarazó. Lamberts y Berezain (107) han reportado desaparición de la galactorrea en pacientes que recibieron manejo con Pergolide, al igual que la turgencia mamaria que muchas pacientes aquejan.

Como sabemos, el síndrome hiperprolactinémico se acompaña en la mayoría de los casos de síntomas clínicos relacionados con la esfera reproductiva, caracterizados por alteraciones de la función sexual: amenorrea secundaria en la mayoría de las mujeres, y disminución de la libido en hombres.

A este respecto la hiperprolactinemia tumoral representa la causa más común de infertilidad de origen neuroendócrino en la mujer, en la que la elevación de la PRL circulante produce un aumento del tono dopaminérgico a nivel hipotalámico ocasionando inhibición de la actividad de las neuronas que sintetizan GnRH (108, 109) y de este modo la administración de fármacos con actividad dopaminérgica que inhiben la secreción hipofisaria de PRL como el Mesilato de Pergolide, conduce a la restauración de la síntesis y liberación de GnRH hipotalámica y en la mayoría de los casos, a la reiniciación de la función hormonal y reproductiva del ovario. Sin embargo las alteraciones de la función ovárica pueden variar desde la presencia de ciclos ovulatorios normales hasta la inhibición completa de la función hormonal y gametogénica del ovario.

En este estudio observamos que el 90% de las pacientes normalizó ciclos menstruales desde el primer mes, una paciente mejoró su amenorrea a oligomenorrea y una se embarazó, solo una no

registró modificaciones debido a panhipopituitarismo secundario a adenohipofisectomía previa. Estos resultados son similares a los de otras series (101,107-111).

Durante el tratamiento a largo plazo con Pergolide, Kleinberg (102) observó mejoría de los niveles de testosterona en varones principalmente en aquellos hipogonadales. En la mayoría de éstos pacientes libido y potencia presentaron mejoría en casi el 60% de la cohorte estudiada. En nuestro grupo únicamente se incluyó un varón quien presentó los niveles basales más altos de PRL en suero y que también mostró disminución de casi en 90% en los niveles de PRL y mejoría de la libido.

Las alteraciones visuales se mantuvieron sin modificaciones.

Algunos estudios han demostrado baja incidencia de efectos adversos durante la terapia con Pergolide y buena tolerancia del medicamento incluso en pacientes que previamente mostraron intolerancia a BR (101, 107). El medicamento fue MUY BIEN TOLERADO en 38.9% de los pacientes y BIEN TOLERADO en el 60% restante.

Los efectos secundarios apreciados fueron cefalalgia en 27.7% de las pacientes, asociada en dos casos (11%) con hipotensión arterial (diastólicas de 50-60mmHg) que también ha sido observada y se ha referido es inducida a mayor dosis (103).

Náusea se detectó en 6 pacientes (33.3%) pero solo en forma transitoria durante la primera semana de tratamiento. Solo una paciente (5.5%) presentó náusea durante los tres meses. Este dato se ha referido en otras series (107-110)

Así mismo se presentó constipación nasal en un paciente en forma constante durante las primeras 3 horas de administrado el medicamento y después de este tiempo desaparecía. Esto ha sido referido por Lamberts, Callaghan y Mattox (101,110,112).

La seguridad que fue un parametro valorado básicamente mediante la toma de exámenes del laboratorio basales y de control a los tres meses, nos mostró que el medicamento es 100% seguro, ya que no se detectaron alteraciones o anomalías de ningún tipo.

**CONCLUSIONES:**

**MESILATO DE PERGOLIDE**  
**((beta)-2-((metilino)metil)-6-propilergoline monometanosulfonato)**  
**(PERMAX: Eli Lilly y Cia. de México).**

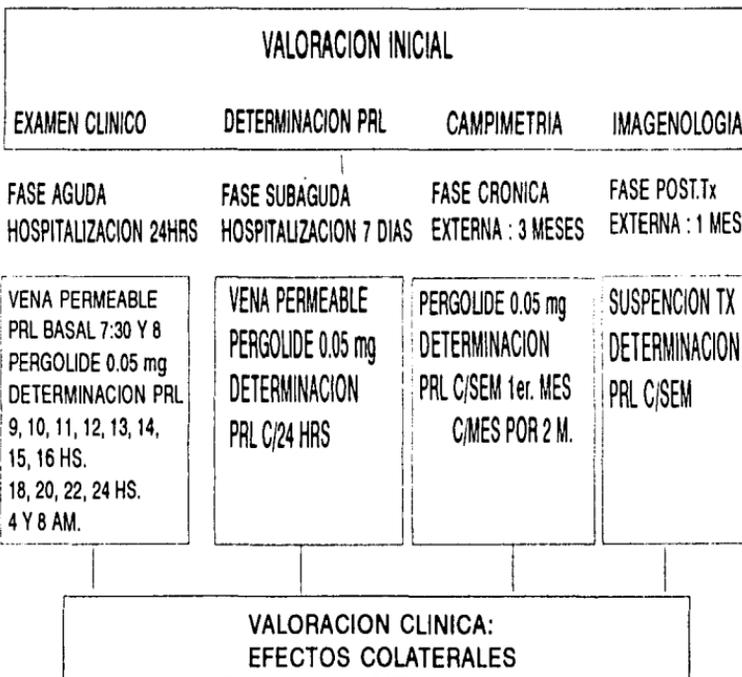
Es un agonista dopaminérgico sintético derivado del Ergot, capaz de disminuir los niveles de prolactina en suero, suprimiendo galactomas y restaurando la función gonadal; con una sola dosis diaria, dada su vida media prolongada (24 a 48hrs) y su potencia (1:100 con respecto a Bromocriptina). Que representa una buena alternativa en el tratamiento de la hiperprolactinemia tumoral, con muy buena eficacia, tolerancia y seguridad y mínimos efectos secundarios

# ANEXOS

ANEXO 1. EFICACIA, TOLERANCIA Y SEGURIDAD DE  
PERGOLIDE EN HIPERPROLACTINEMIA TUMORAL

METODOLOGIA

VALORACION INICIAL



ANEXO 2. EFICACIA, TOLERANCIA Y SEGURIDAD DE  
PERGOLIDE EN HIPERPROLACTINEMIA TUMORAL

METODOLOGIA

VALORACION INICIAL

EXAMEN CLINICO

DETERMINACION PRL

CAMPIMETRIA

IMAGENOLOGIA

FASE CRONICA

EXTERNA : 3 MESES

PERGOLIDE 0.05 mg  
DETERMINACION  
PRL C/SEM 1er. MES  
C/MES POR 2 M.  
SIN SUSPENDER

VALORACION CLINICA:  
EFECTOS COLATERALES

**CUADRO No. 1.  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PREVIAS A TRATAMIENTO CON MESILATO DE  
PERGOLIDE.**

No.	E/SEXO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	PRLng/ml BASAL	CAMPIMETRIA RMN	
1	30 F	G3 C2 A	459	NI	NI
2	26 F	G2 - A	109	NI	Ma
3	20 F	G2 - A	224	NI	Ma
4	26 F	G2 - A	220	NI	NI
5	19 F	G1 - O	87	NI	NI
6	24 F	G2 - A	182	NI	NI
7	23 F	G2 - O	98	NI	NI
8	22 F	G1 - O	75	NI	NI
9	46 F	G1 C1 A	154	NI	NI
10	31 F	G2 - O	122	NI	Ma
11	21 F	G2 C1 O	149	NI	NI
12	34 F	G2 C2 A	290	NI	NI
13	25 F	G3 C3 A	464	HAD	Ma
14	38 F	G3 C1 O	51	NI	NI
15	22 F	G2 C2 O	64	NI	Ma
16	25 F	G2 C2 -	103	NI	NI
17	28 M	- - dL	825	NI	NI
18	32 F	G0 C3 O	118	GLA	M3

**CUADRO No. 2.  
NIVELES DE PROLACTINA DURANTE LA FASE CRÓNICA DE TRATAMIENTO**

No. PCTE.	PRL BASAL	M-1	M-2	M-3	% REDUC
1	459	32	55	11	97.6
2	109	13	26	5	95.4
3	224	32	3	3	98.3
4	220	78	83	5	97.3
5	87	43	28	21	75.8
6	182	21	10	3	98.1
7	98	42	31	22	77.5
8	75	29	36	24	68
9	149	68	35	12	91.9
10	122	19	9	9	92.6
11	149	29	39	12	91.9
12	260	96	50	53	81.7
13	484	8	5	3	99.3
14	51	2	3	2	9
15	64	0.5	1	0.3	99.5
16	103	0.5	2	0.2	99.8
17	825	135	92	100	87.8
18	118	12	12	18	86.4
x	210.5	35	28.8	16.7	
DS	197.3	34	27	24.3	

**CUADRO No. 3.  
PORCENTAJE DE DISMINUCION EN LA PROLACTINA SERICA.**

PCTE No.	M-1 %	M-2 %	M-3 %
1	93	88	97
2	88	76	95
3	42	98	98
4	84	82	97
5	50	67	75
6	87	93	98
7	99	68	77
8	61	52	68
9	54	76	91
10	84	92	92
11	80	73	91
12	77	82	81
13	98	98	99
14	98	94	98
15	99	98	99
16	99	98	99
17	83	88	99
18	89	89	86

**CUADRO No. 4.  
EFICACIA DE MESILATO DE PERGOLIDE SOBRE NIVELES DE PRL SERICA.**

PCTE No.	M-1	M-2	M-3
1	B	B	MB
2	MB	B	MB
3	B	MB	B
4	B	B	MB
5	B	B	B
6	B	MB	MB
7	B	B	B
8	B	B	B
9	B	B	MB
10	MB	MB	MB
11	B	B	MB
12	B	B	B
13	MB	MB	MB
14	MB	MB	MB
15	MB	MB	MB
16	MB	MB	MB
17	B	B	B
18	MB	MB	MB

**MB** Muy buena: PRL normal.

**B** Buena: Disminución mayor del 50%.

**M** Mala: Disminución = 50%.

**P** Pobre: Disminución menor del 50%.

**CUADRO No. 5.**  
**EFICACIA DE PERGOLIDE EN NIVELES DE PROLACTINA.**

Meses	No. Pctes.		No. Pctes.		Total
	MB	%	B	%	
1er. mes	7	39	11	61	18
2do. mes	8	45	10	55	18
3er. mes	12	67	6	33	18

**CUADRO No. 6**  
**CLASIFICACION CLINICA DE GALACTORREA**

No. Pcte.	Pre. Tx.	M3 Tx.
1	III	I
2	II	0
3	II	0
4	II	0
5	I	0
6	II	0
7	II	0
8	I	0
9	I	I
10	II	EMBARAZO
11	II	I
12	II	I
13	III	I
14	III	0
15	II	0
16	II	0
17	-	-
18	-	-
	<b>TOTAL</b>	<b>TOTAL</b>
G III	3	0
G II	10	0
G I	3	5
G 0	2	10

**CUADRO No. 7.**  
**EVOLUCION CLINICA DE GALACTORREA: A 3 MESES DE TRATAMIENTO**

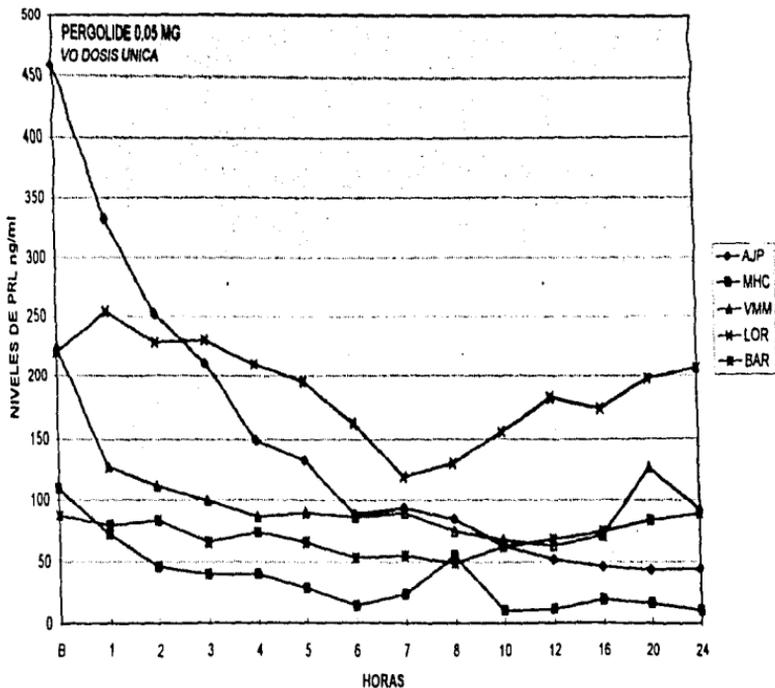
GRADO	Pre-Tx	a 3m Tx
III	3	2 a 1 1 a 0
II	10	2 a 1 7 a 0 1 Embarazo
I	3	1 a 1 2 a 0
0	2	---

**CUADRO No. 8.**  
**EVOLUCION CLINICA DE ALTERACIONES MENSTRUALES: A 3 MESES DE TRATAMIENTO**

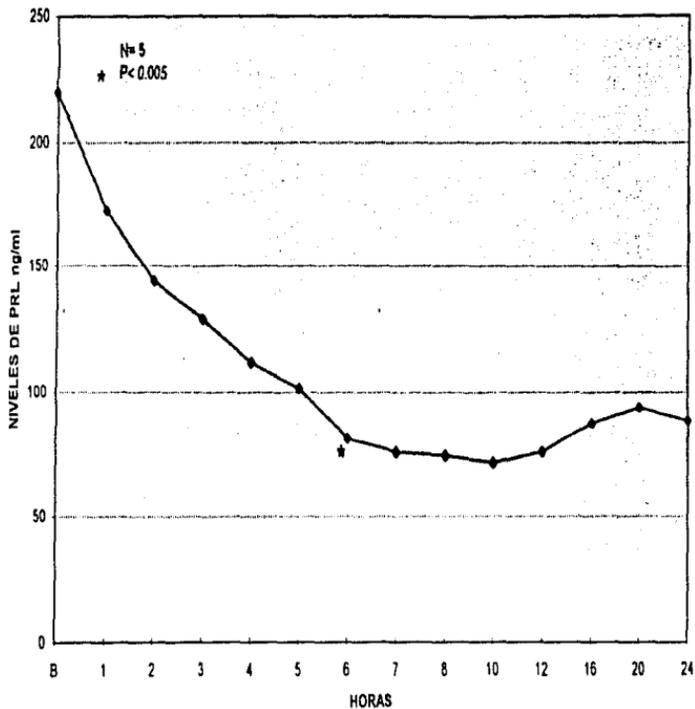
No. Pcte.	Pre-Tx	Evolución.
1	A	NI-M1
2	A	NI-M1
3	A	PHp
4	A	NI-M1
5	O	NI-M1
6	A	NI-M1
7	O	NI-M1
8	O	NI-M1
9	A	NI-M1
10	O	Embarazo
11	O	NI-M1
12	A	O
13	A	NI-M1
14	O	NI-M1
15	O	NI-M1
16	NI	NI-M1
17	-	-
18	O	NI-M1

A AMENORREA.  
 O OLIGOMENORREA.  
 NI NORMALIZO CICLOS.  
 PHp PANHIPOBITUITARISMO POST-QX.

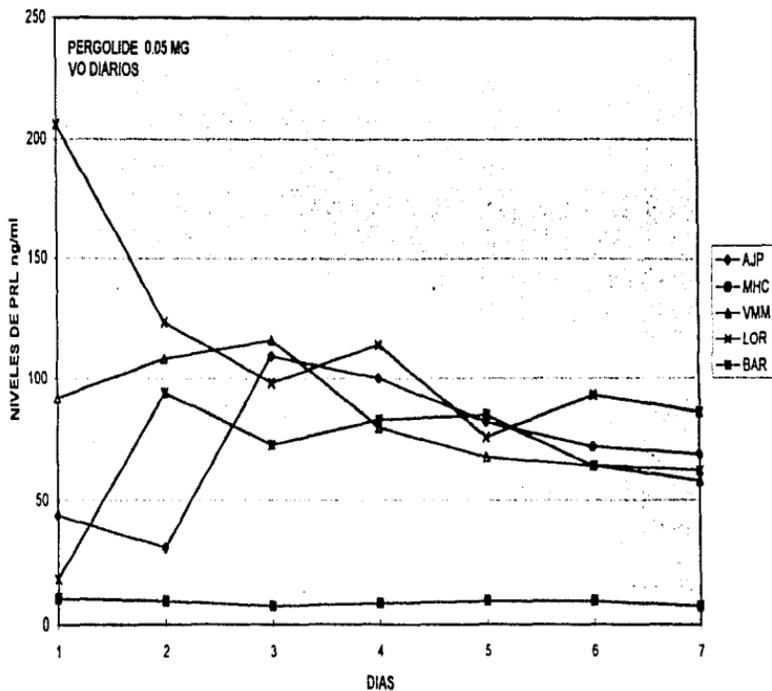
GRAFICA 1. EFICACIA, TOLERANCIA Y SEGURIDAD DE PERGOLIDE EN PACIENTES CON HIPERPROLACTINEMIA TUMORAL FASE AGUDA.



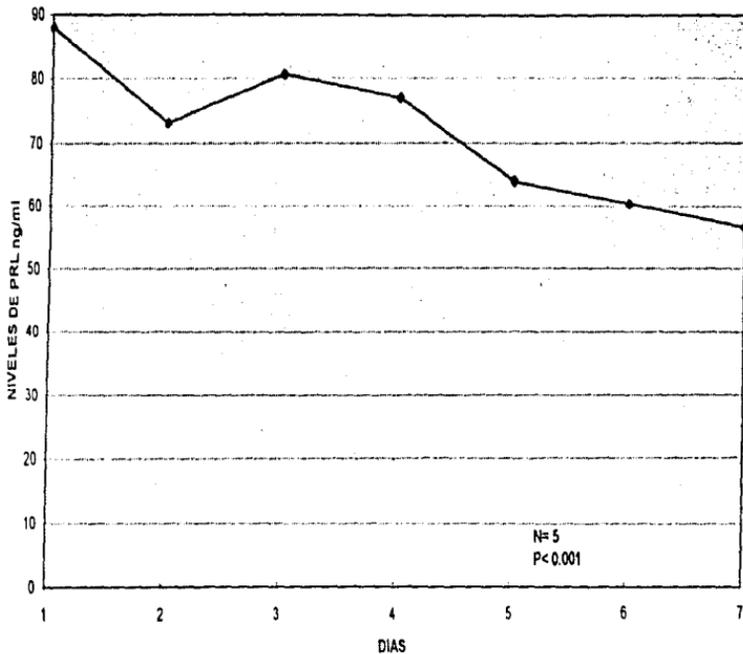
GRAFICA 2. EFICACIA, TOLERANCIA Y SEGURIDAD DE PERGOLIDE EN PACIENTES CON  
HIPERPROLACTINEMIA TUMORAL  
PROMEDIO FASE AGUDA



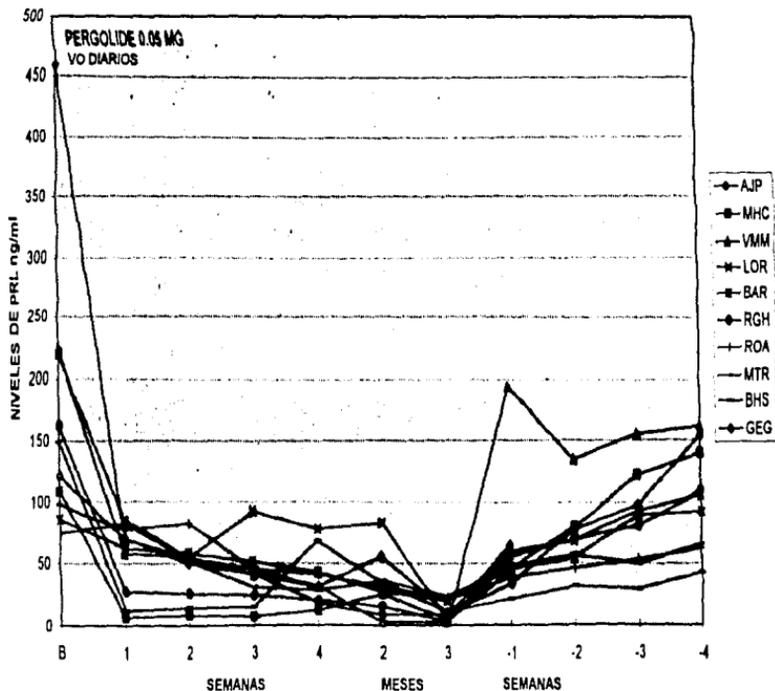
GRAFICA 3. EFICACIA, TOLERANCIA Y SEGURIDAD DE PERGOLIDE EN PACIENTES CON  
HIPERPROLACTINEMIA TUMORAL  
FASE SUBAGUDA



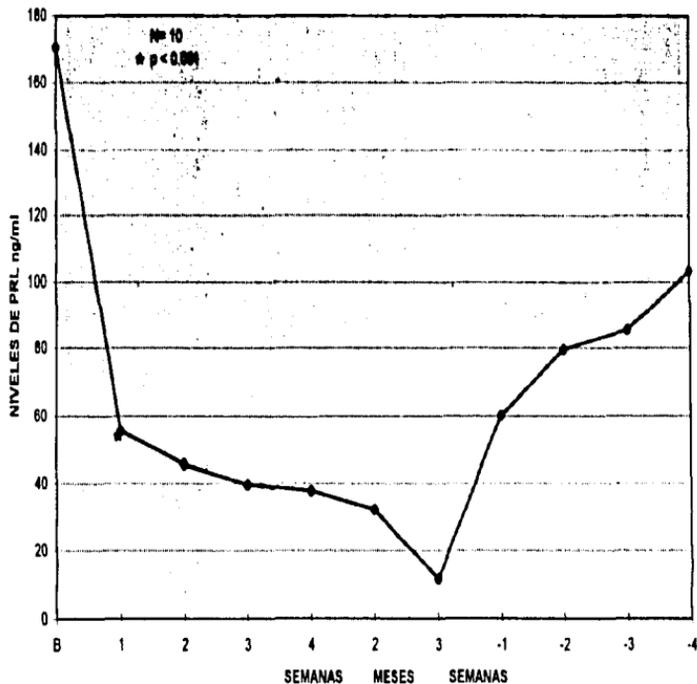
**GRAFICA 4. EFICACIA, TOLERANCIA Y SEGURIDAD DE PERGOLIDE EN PACIENTES CON  
HIPERPROLACTINEMIA TUMORAL  
PROMEDIO FASE SUBAGUDA**



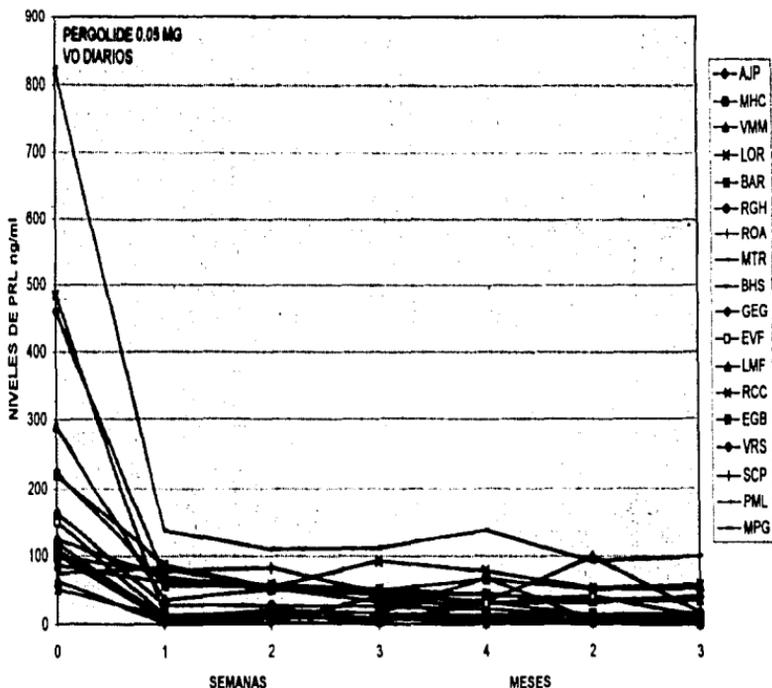
GRAFICA 5. EFICACIA, TOLERANCIA Y SEGURIDAD DE PERGOLIDE EN PACIENTES CON  
HIPERPROLACTINEMIA TUMORAL  
FASE CRONICA Y POST Tx



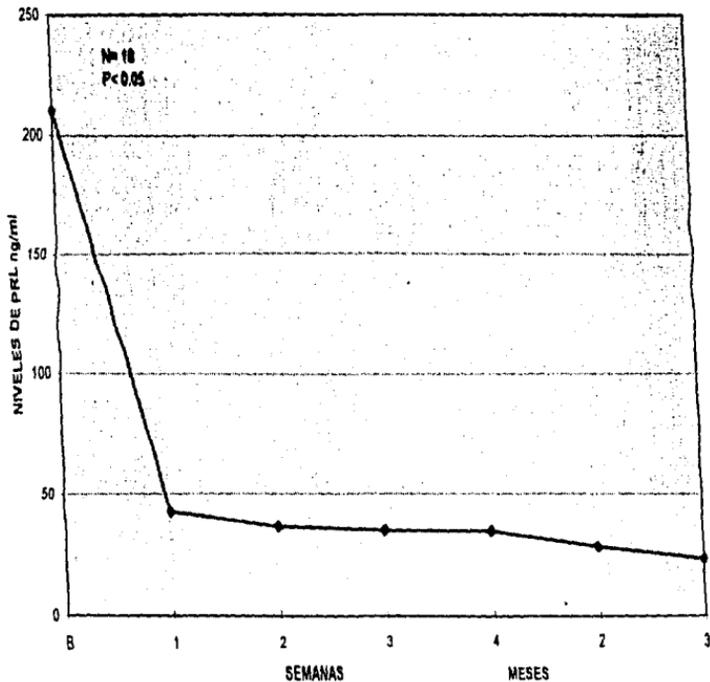
GRAFICA 6. EFICACIA, TOLERANCIA Y SEGURIDAD DE PERGOLIDE EN PACIENTES CON  
HIPERPROLACTINEMIA TUMORAL  
PROMEDIO FASE CRONICA Y POST Tx



GRAFICA 7. EFICACIA, TOLERANCIA Y SEGURIDAD DE PERGOLIDE EN PACIENTES CON HIPERPROLACTINEMIA TUMORAL FASE CRONICA



GRAFICA 8. EFICACIA, TOLERANCIA Y SEGURIDAD DE PERGOLIDE EN PACIENTES CON  
HIPERPROLACTINEMIA TUMORAL  
FASE CRONICA TX 3 MESES



**BIBLIOGRAFIA**

1. BLACKWELL R. Diagnosis and management of prolactinomas. *Fertil Steril* 1985; 43: 1, 5-16.
2. FROMMEL R. Ueber. Puerperale atrophie des uterus. *Gynakologe* 1982; 7: 305.
3. TOLSTOI L. G. Hyperprolactinemia in Nonpregnant women due to Pituitary Tumors.
4. ARGONZ J, DEL CASTILLO E. A syndrome characterized by estrogenic insufficiency, galactorrhea and decreased urinary gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 1953; 13: 79.
5. AHUMADA J, DEL CASTILLO E. Amenorrhea-galactorrhea. *Bol Soc Obstet Ginecol (Buenos Aires)* 1932; 11: 64.
6. FORBES A, HENNEMAN P, GRISWOLD G, ALBRIGHT F. Syndrome characterized by galactorrhea, amenorrhea y low urinary FSH: comparason with acromegaly and normal lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 1954; 14: 265.
7. COSTELLO RT. Subclinical adenoma of the pituitary gland. *Am J Pathol* 1936 12: 205
8. GREENWOOD FC, HUNTER WM, Ther preparation of I-131-labelled human growth hormone of high specific radiactivity. *Biochem J* 1963; 89: 114.
9. LEWIS UJ, SINGH RNP, SINHA YN, VANDERLAAN WP: Electrophoretic evidence for human prolactin. *J Clin Endocrinolo Metab* 1971; 33: 153.
10. HWANG P, GUYDA H, FRIESEN H: A radioimmunoassay for human prolactin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 1902.
11. PEPPERELL RJ: Prolactin and reproduction. *Fertil Steril* 1981;35: 267.
12. WOLF AS, MUSCH K, LAURITZEN C: Hyperprolactinemia in anovulatory women: incidence and endocrine features. *J Endocrinol Invest* 1979;2:5.

13. LARREA F, MENDEZ I, CARIÑO C, DIAZ L. Conceptos actuales sobre fisiología de la prolactina: variantes moleculares y mecanismos de acción. *Rev Invest Clin* 1993; 45: 375-86.
14. LOCKHART R.D, HAMILTON G.F, FYFE F.W. Regiones del sistema nervioso central. En *Anatomía Humana Interamericana* 1985 403-418
15. FELIG P, BAXTER J, FROHMAN L. Diseases of the anterior pituitary. En *Endocrinology and Metabolism*. McGraw Hill Inc. 3ra. Ed. 1995; 289-369.
16. COOKE NE, et al. Human prolactin: cDNA structural analysis and evolutionary comparisons. *J Biol Chem*. 1981; 256: 4007-16.
17. QWERBACH D, et al. The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science* 1981; 212: 813-6.
18. SINHA YN. Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. *Endocr Rev*. 1995 Jun; 16(3) 354-69.
19. LARREA F, MENDEZ I, ESCORZA A, et al. Prolactin size variants during pregnancy in women with ovulatory hyperprolactinemia: characterization by isoelectric focusing and lectin affinity chromatography. *Eur J Obst Gyn Reproduc Biol* 1992; 44: 91-100.
20. BJORO T, MORKRID L, WERGELAND R, et al. Frequency of hiperprolactinaemia due to large molecular weight prolactin. (150-170 kD PRL). *Scand J Clin Lab Invest*. 1995; 55: 139-47.
21. JACKSON RD, WORTSMAN J, MALARKEY WB. Characterization of a large molecular weight prolactin in women with idiopathic hyperprolactinemia and normal menses. *J Clin Endocrinol Metabol* 1985; 61: 258.
22. LARREA F, ESCORZA A, MENDEZ I, et al. Variantes de prolactina en suero y líquido amniótico de mujeres con hiperprolactinemia ovulatoria. *Rev Invest Clin* 1991; 43: 245-51.
23. LARREA F, ESCORZA A, VALERO A, et al. Heterogeneity of serum prolactin through the menstrual cycle and pregnancy in hyperprolactinemic women with normal ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 982-987.

24. LARREA F, MENDEZ I, PARRA A, et al. Serum pattern of different molecular forms of prolactin during normal human pregnancy. *Human Reproduction*, 1993; 8: 1617-1622
25. MARKOFF E, LEE DW, HOLLINGSWORTH DR. Glycosylated and Non glycosylated prolactin in serum during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metabol* 1988; 67: 519.
26. PROIU A, BRUDER N, BEGOU D, et al. Glycosylated and non-glycosylated prolactin forms are increased after opioid administration as part of surgical anesthesia. *Clin Endocrinol Oxf*. 1995; 43 (2): 213-7.
27. LEBRUN JJ, ALI S, GOFFIN V, et al. A single phosphotyrosine residual of the prolactin receptor is responsible for activation of gene transcription. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 25; 92 (9): 4031-5.
28. CORENBLUM B: Asymptomatic hyperprolactinemia resulting from macroprolactinemia. *Fertil Steril* 1990; 53: 165.
29. VELDHIJS JD, JOHNSON L: Operatin characteristics of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in men: Circadian, ultradian, and pulsatile release of prolactin and its temporal coupling with luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 67: 116-23.
30. PARKER DC, ROSSMAN LG, VANDERLAAN EF. Relation of sleep-entrained human prolactin release to REM-Non REM cycles. *J. Clin Endocrinol Metab* 1973; 38: 646.
31. SASSIN JF, FRANTZ AG, WEITZMAN ED, et al: Human prolactin: 24 hour pattern with increased release during sleep. *Science* 1972; 177: 1205.
32. STERN JM; REICHLIN S: Prolactin circadian rhythm persists throughout lactation in women. *Neuroendocrinology* 1990; 51: 31.
33. CARLSON HE, MIGLIETTA JT, ROGINSKY MS: Stimulation of pituitary hormone by neurotransmitter amino acids in humans. *Metabolism* 1989; 38: 1179.
34. CARLSON HE, WASSER HL, LEVIN SR: Prolactin stimulation by meals is related to protein content. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 334.

35. JOHNSTON JM, AMICO JA: A prospective longitudinal study of the release of oxytocin and prolactin in response to infant suckling in long term lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 653
36. NOEL GL, SUH HK, FRANTZ AG: Prolactin release during nursing and breast stimulation in postpartum and nonpostpartum subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 413.
37. STERN JM; KONNER M, HERMAN TN, et al: Nursing behavior, prolactin and postpartum amenorrhoea during prolonged lactation in American and Kung mothers. *Clin Endocrinol* 1986; 25: 247.
38. KOLODNY RC, JACOBS LS; DAUGHADAY W: Mammary stimulation causes prolactin secretion in non-lactating women. *Nature* 1972; 238: 284.
39. DE RIVERA JL, LALS, ETTIGI P. et al. Effect of acute and chronic neuroleptic therapy on serum prolactin levels in men and women of different age groups. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1978; 5: 273.
40. MOLITCH ME. Management of prolactinomas. *Ann Rev Med* 1989; 40: 225.
41. MOLITCH ME. Pathologic hyperprolactinemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 877-901
42. SHLOMO M, BRUNSTEIN G, CHANG J, et al: Pituitary tumors secreting Growth hormone and prolactin. *Ann Intern Med* 1986; 105: 238-253
43. CLEMENTS JA, FULLER PJ, McNALLY M, et al Estrogen regulation of kallikrein in estrogen-induced pituitary tumors. *Endocrinology* 1987; 120: 429-31.
44. BURROW GN WORTZMAN G, REWCASTLE NB, et al. Microadenomas of the pituitary and abnormal sella tomograms in an unselected autopsy series. *New Engl J Med* 1981; 304: 156-158.
45. DEIDRE TYSON, REGGIARDO D, SKLAR C. DAVID R. Prolactin-secreting macroadenomas in adolescents. Response to bromocriptine therapy. *AJDC* 1993; 147: 1057-1061.
46. SCHEITHAUER BW, RANDALL RV, LAWS ER, et al. Prolactin Cell Carcinoma of the pituitary. *Cancer* 1985; 55: 598-604.

47. KOPPELMAN MCS, JAFFE MJ, REITH KG, et al. Hyperprolactinemia, amenorrhea and galactorrhea. A retrospective assessment of twenty-five cases. *Ann Int Med* 1984; 100: 115.
48. MARTIN TL, KIM M, MALARKEY WB. The natural history of idiopathic hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985; 60: 855.
49. DORRINGTON J, GORE LANGTON R. Prolactin inhibits oestrogen synthesis in the ovary. *Nature* 1981; 290: 600-602
50. MOULT PJ, REES LH, BESSER GM. Pulsatile gonadotrophin secretion in hyperprolactinaemic amenorrhoea and the response to bromocriptine therapy. *Clin Endocrinol* 1982; 16: 153-162.
51. LUCIANO AA, CHAPLER FK, SHERMAN BM. Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1984; 41: 719-725.
52. JACKSON RD, WORTSMAN J, MALARKEY WB. Characterization of a large molecular weight PRL in women with idiopathic hyperprolactinemia and normal menses. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 258-264.
53. KLIBANSKI A, GREENSPAN SL. Increase in bone mass after treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 1986; 315: 542-546.
54. BOYD AE III, SPARE S, BOWER B, et al. Neurogenic galactorrhea-amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 47: 1374.
55. THAPAR K, KOVCS KALMAN MULLER P. Clinical-pathological correlations of pituitary tumours. *Clin Endocrinol Metab Bailliere's* 1005; 9: 243-270.
56. OPPENHEIM D, GREENSPAN S, ZERVAS NT, et al. Elevated serum lipids in hypogonadal men with and without hyperprolactinemia. *Ann Int Med* 1989; 111: 285-291.
57. RODGER RS, SHELDON WL, WATSON MJ et al. Zinc deficiency and hyperprolactinaemia are not reversible causes of dysfunction in uraemia. *Nefrol Dial Transplant*. 1989; 4: 885-892.

- 58. CONTRERAS P, GENERINI G, MICHELSEN H, et al.** Hyperprolactinemia and Galactorrhea: spontaneous versus iatrogenic hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981; 53: 1038-1039
- 59. KEYE WR, YUEN B, KNOPF RF, et al.** Amenorrhea, hyperprolactinemia and pituitary enlargement secondary to primary hypothyroidism. Successful treatment with thyroid replacement. *Obstet Gynecol* 1976; 48: 697.
- 60. ELSTER AD.** Sellar susceptibility artifacts: theory and implications. *Am J Neurol* 1993; 14: 129-136.
- 61. BESSER GM** The pituitary fossa: normal or abnormal *Br J Radiol* 1976; 49: 652-653.
- 62. BONNEVILLE JF, CATTIN F, DIETEMANN J.** Hypothalamic-pituitary region: computed tomography imaging. *Bailliere's Clinical Endocrinol Metab.* 1989; 3: 35-71.
- 63. REID RL, QUIGLEY ME, YEN SSC.** Pituitary apoplexy: a review. *Arch Neurol* 1985; 42: 712-719.
- 64. KYLE CA, LASTER RA, BURTON EM, et al.** Subacute pituitary apoplexy: MR and CT appearance. *J Comp Assis Tomography* 1990 14: 40-44.
- 65. YEO T, THORNER MO, JONES A, et al.** Effects of dopamine, bromocriptine, lergotril and metoclopramide on prolactin release from continuously perfused columns of isolated rat pituitary cells. *Clin Endocrinol* 1979; 10: 123-130.
- 66. SERRI O, RASIO E, BEAUREGARD H., et al.** Recurrence of hyperprolactinoma after selective transphenoidal adenectomy in women with prolactinoma. *N Engl J Med* 1983; 309: 389.
- 67. SCHELECHTE JA, SCHERMAN BM, CHAPLER FK et al.** Long-term follow of women with surgically treated prolactin-secreting pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1986, 62: 1296-1301.
- 68. FLUCKIGER E, DOEPFNER W, MARKO M, et al.** Effects of ergot alkaloids on the hypothalamic-pituitary axis. *Postgrad Med* 1976; 52 (Supp 1): 57-61.

69. THORNER MO, SCHRAN HF, EVANS WS, et al. A broad the spectrum of prolactin suppression by bromocriptine in hiperprolactinemic woman. A study of serum prolactin and bromocriptine level after a cure and chronic administration of bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1980, 50: 10226-1033.
70. MOLITHC ME, Pregnancy and the hiperprolactinemic women. *N Engl J Med* 1985; 312: 1364-1370
71. CARTER JN, TYSON JE, TOLIS G et al. Prolactin-secreting tumors and hypogonadism in 22 men. *N Engl J Med* 1978; 299: 847-852.
72. MORI H, SHINTARO M, SAITOH Y, et al. Effects of bromocriptine on prolactin-secreting pituitary adenomas. *Cancer* 1985; 56: 230-238.
73. ESIRI NM, BEVAN JS, BURKE CW, et al. Effect of bromocriptine treatment on the fibrous tissue content of prolactin-secreting and non functioning macroadenomas of the pituitary gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1986, 63: 383, 388.
74. VANCE ML, EVANS WS, THORNER MO, et al Bromocriptine. *Ann Int Med* 1984, 100: 75-91.
75. Mc ELVANEY NG, WILCOX PG, CHURG AM, et al. Pleuropulmonary disease during bromocriptine treatment of Parkinson's disease. *Arch Inn Med* 1988; 148: 2231-2236.
76. WANG C, LAM KSL, Ma JTC, et al. Long-term treatment of hiperprolactinaemia with bromocriptine: Effect of the drug withdrawal. *Clin Endocrin* 1987; 27: 363-371.
77. BRESSION D, BRANDI AM, MARTRES MP, et al. Dopaminergic receptors in human prolactin-secreting adenomas: a quantitative study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980; 51: 1037-43.
78. CROSIGNANI PG, FERRARI C, LIUZZI A, et al. Treatment of hyperprolactinemic states with different drugs: a study with bromocriptine, methergoline and lisuride. *Fertil Steril.* 1982; 37: 61.
79. PELLEGRINI R, RASOLONJANAHARY C, GUNZ P, et al. Resistance to Bromocriptine in Prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 69: 500.

80. JAQUET P. Medical therapy of prolactinomas. *Acta Endocrinol Stockholm* 1993; 129 (Suppl I) 31-3
82. CAINE DB. Initiating treatment for idiopathic parkinsonism. *Neurology*. 1994; 44; (Suppl 6) S19-22
83. YUE JL, UEDA H, MISU Y. Evidence for a dopamine receptor subtype sensitive to combination of D1 with D2 antagonist in measurement of G-protein activity using rat striatal membranes. *Life Sci*. 1994; 54: PL 413-8
84. FRANCIS PC; CARLSON KH; OWEN NV; ADAMS ER; Preclinical toxicology studies with the new dopamine agonist pergolide. Acute, subchronic, and chronic evaluations. *Arzneimittelforschung* 1994; 44: 278-84
85. GOETZ CG; DIEDERICH NJ; dopaminergic agonists in the treatment of Parkinson's disease. *Neurol Clin*. 1992; 10: 527-40.
86. An integrated approach to patient management in Parkinson's disease. *Neurol Clin*. 1992 10: 552-65
87. COLLIER DS; BERG MJ; FINCHAM RW; Parkinsonism treatment: Part III-Update. *Ann Pharmacother*. 1992; 26: 227-33
88. RINNE UK; New strategies in the treatment of early Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand Suppl* 1991; 136: 95-8
89. MARK MH; SAGE JL; An analysis of treatment options and outcome in patients with Parkinson's disease and severe dyskinesias. *Ann Clin Lab Sci*. 1994; 24: 12-21
90. OLANOW CW; FAHN S; MUENTER M; et al. A multicenter double-blind placebo-controlled trial of pergolide as an adjunct to Sinemet in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1994; 9: 40-7
- 91 BOUCKOMS A; MANGINI L; Pergolide: an antidepressant adjuvant for mood disorders? *Psychopharmacol Bull* 1993; 29: 207-11

92. WILLIAMS P, COLBERT W, TURK J, OWEN N. General pharmacology of pergolide in animals. 1st communication: cardiovascular, respiratory and autonomic nervous system studies. *Arzneimittelforschung*. 1992; 42: 599-607.
93. JUNGSMANN E, HAAK T, ALTHOFF PH, et al. Dopaminergic effects on kidney function and responsiveness of aldosterone, plasma renin activity, prolactin, catecholamines, and blood pressure to stimulation in patients with prolactinoma. Comparison of the efficacy of pergolide and bromocriptine therapy. *Arzneimittelforschung*. 1988; 38: 296-300
94. BENDELE AM; SPAETHE SM; BENSLEY DN; BRYANT HU; Anti-inflammatory activity of pergolide, a dopamine receptor agonist. *J Pharmacol Exp Ther*. 1991; 259: 169-75.
95. FULLER RW; CLEMENTS JA; HYNES. Degree of selectivity of pergolide as an agonist at presynaptic versus postsynaptic dopamine receptors: implications for prevention or treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1982; 2: 371-375.
96. FULLER RW; SNODDY HD; MASON NR; et al. Elevation of serum corticosterone in rats by dopamine agonists related in structure to pergolide. *Neuroendocrinology* 1983; 36: 285-290.
97. CLEMENTS JA; OKIMURA T; SMALSTIG EB; Dopamine agonist activities of pergolide, its metabolites, and bromocriptine as measured by prolactin inhibition, compulsive turning, and stereotypic behavior. *Arzneimittelforschung* 1993; 43: 281-6.
98. SOBRINHO LG; The psychogenic effects of prolactin. *Acta Endocrinol* 1993; 129 (Suppl 1) 35-40
99. SOBRINHO LG; NUNES MC; CALHAZ JC; et al. Hyperprolactinaemia in women with paternal deprivation during childhood. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 465-8.
100. FULLER RW; SNODDY HD; Neuroendocrine evidence for antagonism of serotonin and dopamine receptors by olanzapine (LY170053), an antipsychotic drug candidate. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1992; 77: 87-93.
101. LAMBERTS S, QUIK R, A comparison of the efficacy and safety of pergolide and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 833-841.

102. KLEINBERG D, BOYD A, WARDLAW S, et. al. Pergolide for the treatment of pituitary tumors secreting prolactin or growth hormone. *N Eng J Med* 1983; 309: 704-9.
103. KLETZKY O, BORENSTEIN R, MILEIKOWSKY GN. Pergolide and Bromocriptine for the Treatment of Patients with Hyperprolactinemia. *Obstet Gynecol* 1986; 154: 431-5.
104. L'HERMITE M, DEBUSSCHERE P. Potent 48 hours inhibition of prolactin secretion by pergolide in hyperprolactinaemic women. *Acta Endocr* 1982; 101: 481-483.
105. L'HERMITE M, DEBUSSCHERE P, GILLET C, et. al. Treatment of hyperprolactinaemic patients with pergolide. *Acta Endocr* 1983; 103:441-445.
106. FRANKS S, HORROCKS P, LYNCH S, et. al. Effectiveness of pergolide mesylate in long term treatment of hyperprolactinaemia. *Br Med J* 1983; 286: 1177-1179.
107. BEREZIN M, OLCHOVSKY D. Efficacy of pergolide and lisuride in the treatment of hyperprolactinemia and acromegaly. *Isr J Med Sci.* 1986; 22: 494-495.
108. QUIGLEY ME, et al. Effects of a dopamine antagonists on the release of gonadotropin and prolactin in normal women an women with hyperprolactinemic anovulation. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1979; 48: 718-20.
109. COOK CB, et al. Naloxone increases the frequency of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia. *J. Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1099-1105
110. BEREZIN M, AVIDAN D, BARON E. Long-term pergolide treatment of hyperprolactinemic patients previously unsuccessfully treated with dopaminergic drugs. *Isr J Med Sci* 1991; 27: 375-379.
111. BERGH T, NILLIUS SJ, WIDE L. The long-acting dopamine agonist pergolide mesylate for treatment of hyperprolactinaemia. *Acta Eur Fertil* 1984; 15: 421-424.
112. CALLAGHAN JT, CLEARY RE, CRABTREE R, et al. Clinical response of patients with galactorrhea to pergolide, a potent, long-acting dopaminergic ergot derivative. *Life Sci.* 1981; 28: 95-102.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

113. GROSSMAN A, BOULOUX PM, LONERAGAN R et al. Comparison of the clinical activity of mesulergine and pergolide in the treatment of hyperprolactinæmia. Clin Endocrinol (Oxford) 1985; 22: 611-618.

114. MATTOX JH, BERNSTEIN J, BUCKMAN MT. Control of hyperprolactinemia with pergolide. Int J Fertil; 1986; 30: 39-43.