

11213  
9  
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POST-GRADO

BROMOCRIPTINA VAGINAL  
ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO DE MICROPROLACTINOMAS

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN:  
**ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION**

P R E S E N T A :  
**MARICELA VIDRIO VELAZQUEZ**



SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

MEXICO, D. F.

FEBRERO 1991



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## I N D I C E

	páginas
1. RESUMEN . . . . .	1
2. INTRODUCCION . . . . .	3
3. HIPOTESIS . . . . .	13
4. OBJETIVOS . . . . .	14
5. MATERIAL Y METODO . . . . .	15
6. RESULTADOS . . . . .	18
7. DISCUSION . . . . .	33
8. CONCLUSIONES . . . . .	36
9. BIBLIOGRAFIA . . . . .	37

RESUMEN

La bromocriptina se considera el tratamiento de elección en hiperprolactinemia tumoral, sin embargo un 10% de las pacientes lo suspenden por efectos colaterales severos, sobre todo a nivel gástrico. Se ha utilizado la administración intramuscular con buena tolerancia y resultados satisfactorios.

El objetivo de este estudio fué valorar la eficacia y tolerancia de la bromocriptina vaginal. Se incluyeron 12 mujeres con edad  $\bar{X}$  30.16  $\pm$  4.9 años, con datos clínicos y bioquímicos de hiperprolactinemia, con evidencia tomográfica de tumor hipofisario de menos de 10mm, con intolerancia gástrica severa a bromocriptina bucal. El primer día se realizó reserva hipofisaria del gonadotropo. Al día siguiente se administraron 2.5 mg de bromocriptina (Parlodol, Sandoz Lote 27083) vía bucal y una semana después se inicio con la misma dosis vaginal cada 24 hrs. Se obtuvieron muestras seriadas de suero en las siguientes 24 hs de la administración de bromocriptina y posteriormente cada mes, para la determinación de prolactina (prl) por radioinmunoanálisis.

La reducción máxima de prl se presentó a las 6 hs con la vía bucal y a las 12 hs con la vaginal, siendo de un 72% (prl  $\bar{X}$  77.8  $\pm$  43 a 21.3  $\pm$  13 ng/ml) y 66% (prl 78.7  $\pm$  43 a 26.3  $\pm$  30 ng/ml) respectivamente. Persistiendo un descenso a las 24 hs de 51% (prl 37.9  $\pm$  44 ng/ml) y 55% (prl 34.8  $\pm$  38 ng/ml) respectivamente. En el control a 3 meses de 9 pacientes

observamos una respuesta adecuada en 8 (88%), llegando a tener niveles de prl en  $\bar{X}$  de  $15.3 \pm 12$  ng/ml, en una paciente se obtuvo una respuesta parcial, ya que a pesar de que se incrementó a 5mg de bromocriptina, se redujó la prl de 180 a 53.3 ng/ml. Todas las pacientes experimentaron mejoría clínica al disminuir la galactorrea y regularizarse sus ciclos menstruales. La bromocriptina vaginal fué bien tolerada.

Estos resultados muestran que la administración vaginal de bromocriptina es una buena alternativa, en el manejo de pacientes con hiperprolactinemia tumoral con intolerancia gástrica al fármaco.

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

La hiperprolactinemia es una de las anomalías hormonales más comúnmente observada en Endocrinología. En 1954 la Dra. Forbes estudio 14 pacientes quienes presentaban amenorrea, galactorrea y bajos niveles de hormona foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LR) en orina no asociadas con embarazo. En 8 de ellas encontró tumor hipofisario y en 3 se corroboró por biopsia adenoma cromóforo, por lo que se suponía que la causa de la galactorrea era la hipersecreción hormonal (presumiblemente prolactina), denominándose Síndrome de Forbes Albright. Pero fué hasta el año de 1971 en el que Friesen y Lewis, usando métodos de electroforesis e Inmunología, encuentran y demuestran la existencia de prolactina (prl) humana (1,2,3,4).

En la actualidad se conoce que la prl es un polipéptido de 198 aminoácidos que se produce en la adenohipófisis, en las células del lactotrófo, bajo control inhibitorio por el tono dopaminérgico, la Dopamina se sintetiza y secreta en el hipotálamo en el núcleo arcuato y llega a la hipófisis a través del sistema tuberoinfundibular y tuberohipofisario (5,6). Se han identificado 2 tipos de receptores de dopamina; los D1 que son ligados a la adenilciclase y se encuentran en sistema nervioso central y en el cuerpo estriado, y los D2 no dependientes de adenosin monofosfato que se localizan en hipófisis (5,7). Por otra parte la hormona liberadora de tirotrópina

(TRH), péptido intestinal vasoactivo, angiotensina, sustancia P y serotonina incrementan la liberación de prl.

Se ha demostrado por métodos de electroforesis y por cromatografía por filtración en gel, que la prl al igual que otras hormonas, se caracteriza por presentar una heterogeneidad molecular. Se han identificado varios tipos de prl: 1) Prl monomérica de 22-24Kd , convencionalmente se designa como "litte"prl, es la prl principal. 2) "big" prl de 40 a 60 kd. 3) "big-big" prl de 100kd, 4) Variedad glucosilada de 25Kd (8,9,10). La significancia biológica de las variantes inmunoreactivas de prl se desconoce, pero se demostrado que las grandes moléculas poseen escasa acción biológica lo que explica la ausencia de manifestaciones clínicas cuando son las formas predominantes en mujeres con hiperprolactinemia (8,11,12). La forma monomérica es la de mayor actividad y la variedad glucosilada con sólo la mitad de bioactividad regula tanto la acción biológica como la inmunológica de la prl. Los pequeños péptidos de prl parecen tener mayor actividad mitógenica que lactogénica (8).

La hiperprolactinemia es definida como una persistente elevación de la prolactina sérica la cual varia de acuerdo al laboratorio pero el más aceptado es de mayor de 20ng/ml, en mujeres no embarazadas ni lactando (5). La secreción de prl es dinámica y pulsatil, por lo que incrementos en respuesta a estrés, ó durante el sueño, deben tenerse en cuenta y no confundirlos con hiperprolactinemia patológica.

La elevación de prl puede ocurrir en varias condiciones patológicas por diferentes mecanismos (tabla 1). La secreción directa de prl ocurre en prolactinomas y en otros tumores hipofisarios de secreción mixta. No así el caso de los que se han denominado Pseudoprolactinomas, a aquellos tumores hipofisarios no productores ó del SNC que causa hiperprolactinemia por compresión del tallo, evitando la circulación de dopamina (2,13).

La hiperprolactinemia se manifiesta clínicamente por galactorrea y disminución de la función gonadal. La galactorrea se presenta en el 30 a 80% de las mujeres con hiperprolactinemia, la cual requiere de la presencia de estrógenos y así puede ser menos común que la amenorrea ya que el hipogonadismo crónico produce disminución de estrógenos con el cese paradójico de la galactorrea. La hiperprolactinemia reduce la secreción de FSH y LH al disminuir la pulsabilidad de LH-RH, produciendo anovulación y trastornos menstruales tales como opsomenorrea, amenorrea y fase lútea deficiente. Bajos niveles de estradiol provocan disminución de la libido, reducción de la lubricación vaginal con dispareunia y disminución de la densidad ósea (14,15). En los hombres se manifiesta por anomalías de la función sexual e hipogonadismo, presentando oligospermia. La ginecomastia y galactorrea son raras. Tanto en hombres como en mujeres la hiperprolactinemia puede ser asintomática (16,18,19).

Después de los medicamentos la causa más común de hiperprolactinemia son los tumores hipofisarios secretores de

## CAUSAS DE HIPERPROLACTINEMIA

## PATOLOGIA HIPOFISARIA

- a) Tumores: 1. Productores de Prolactina
  - 2. De producción mixta (GH,ACTH)
  - 3. No Funcionantes, Craneofaringiomas, Metástasis.
- b) Silla Turca Vacía
- c) Sección del Tallo Hipofisario

## PATOLOGIA HIPOTALAMICA

- a) Enfermedades Infiltrativas: Tuberculosis, Histiocitosis X, Sarcoidosis.
- b) Tumores: Craneofaringioma, germinoma, hamartoma, glioma.
- c) Postradiación Craneal.

## MEDICAMENTOS

- a) Antidepresivos tricíclicos: Amitriptilina, Imipramina.
- b) Fenotiacinas
- c) Butirofenonas
- d) Metoclorpramida, domperidone, cisapride.
- e) Antihipertensivos: Alfanetildopa, reserpina.
- f) Estrógenos

## ENDOCRINA

- a) Hipotiroidismo Tiroideo
- b) Poliquistosis Ovárica

## NEUROGENICO

- a) Traumatismo en la pared torácica
- b) Herpes Zoster
- c) Estimulación del pezón

## FISIOLOGICAS

Embarazo, Lactancia, estrés.

## OTRAS

- a) Insuficiencia renal
- b) Cirrosis

## IDIOPATICA

prl. En donde además de las manifestaciones de hiperprolactinemia las pacientes presentan síntomas de efecto de masa sellar, cefalea, síndrome quiasmático, y dependiendo del tamaño y extensión del tumor datos de hipofunción hipofisaria ó hipertensión endocraneana.

Inicialmente se postuló una correlación directa de los niveles de prl con el tamaño del tumor, aludiendo que niveles séricos de prl mayores de 50 ng/ml eran sugestivos de prolactinoma, de más de 100ng/ml con microprolactinoma y de más de 200ng/ml con macroprolactinomas (3,14), en la actualidad este concepto no es aplicable.

Las pruebas dinámicas de prl tanto estimuladoras (TRH, Metoclorpramida, Cimetidina, GABA), como supresoras ( Bromocriptina, Levodopa, Nomifesina) se intentaron utilizar con fines diagnósticos ó pronósticos pero debido a la gran variabilidad en la respuesta, sólo se usan con fines académicos.

Gracias al avance y desarrollo en Imagenología, se han podido identificar una mayor cantidad de tumores hipofisarios. Los primeros tumores de hipófisis fueron identificados mediante la tomografía lineal de silla turca, en la cual se observan alteraciones en la arquitectura de la silla turca hasta en un 50% . Posteriormente con el advenimiento de la tomografía computada de alta resolución se pueden detectar tumores hasta de menos de 3 mm, tanto sólidos como quísticos, clasificandose de acuerdo al tamaño en microadenomas a aquellos menores de 10 mm y macroadenomas cuando son mayores.

(21,22,23). La resonancia magnética nuclear ha venido aún más a mejorar la sensibilidad y puede ser útil en aquellas pacientes que este contraindicada la tomografía computada(3,-14).

#### TRATAMIENTO:

Historicamente la resección neuroquirúrgica de los tumores hipofisario era el tratamiento de elección. Desde que Harvey Cushing realizó la primera cirugía transesfenoidal en 1909 en un paciente con acromegalia y posteriormente al mejorarse las técnicas quirúrgicas e introducirse el microscopio, Hardy 1965 realizó la resección de Microadenomas con buenos resultados inmediatos (1). La mayoría de las series reportan una buena respuesta hasta en el 80% de los pacientes con microadenomas con reducción de los niveles de prolactina y mejoría clínica. Sin embargo los estudios a largo plazo han demostrado una alta recidiva durante los 3 a 5 años siguientes a la cirugía que varía de un 37 a 50% (28,29). El Dr González B.D. y col. reportaron una recidiva postoperatoria global del 60% para microadenomas y del 42% para macroadenomas, manifestándose inicialmente sólo clínica y bioquímicamente y años más tarde tomográficamente (51). Por otra parte el elevado índice de complicaciones tales como hipopituitarismo en el 78% de los micros y 84% de los macroprolactinomas, diabetes insípida 4%, neuroinfección 5.4%, fístula de Líquido Cefalorraquídeo 21.6%, trastornos de la olfacción 8.1%, lesión de la vía visual por el procedimiento 2.7% (51).

Estos datos obligan a reconsiderar el papel de la cirugía como primera indicación ó único procedimiento en el manejo de esta patología neuroendocrina.

La radioterapia tiene un efecto moderado y lento. Grossman reportó una efectividad en la tercera parte de sus pacientes en 1 a 11 años (X4 años) después del tratamiento, con una baja incidencia de hipopituitarismo. El megavoltaje es seguro no obstante es esencial el uso de bajas dosis (max 4500cGy), fraccionadas en varias sesiones (menos de 180 cGy/-día). Sin embargo la radioterapia es un tratamiento secundario (2).

El manejo médico se basa principalmente en el uso de fármacos agonistas dopaminérgicos, de los cuales los alcaloides del ergot y sus derivados son los más extensamente utilizados en hiperprolactinemia. Su acción es a través de estimular los receptores dopaminérgicos tipo D2 a nivel hipofisario. aunque no son específicos por lo que también interactúan con los D1 y con adrenoceptores y receptores de serotonina. Los alcaloides del ergot con actividad dopaminérgica pueden ser divididos en 3 grupos:

- 1) Clavines: Methergolina, Pergolide y Lergotriple.
- 2) 8 alfa aminoergolínas: Lisuride, Carbergolina.
- 3) Derivados Ac. Lisérgico: Metiosergida y Bromoergocriptina.

Los agonistas dopaminérgicos difieren en la duración de acción y potencia (30,31).

El pergolide es el más potente y de acción más larga, se ha utilizado para pruebas clínicas y en casos de resistencia a bromocriptina (31). Otros agonistas como Carbergolina y lisurida se han empleado en la clínica, en preparaciones de larga acción con buenos resultados, pero la evolución a largo plazo continua en investigación. (32,33,34,35).

La bromocriptina (2 bromo alfa ergocriptina) se sintetizó en 1969 pero fue hasta 1971 que se introdujo en la clínica (36). En México, el uso de la bromocriptina se remonta al año de 1975 cuando el Dr. González y su grupo la utilizan en el tratamiento de la galactorrea (4). Administrada por vía bucal se absorbe un 40 a 90% a las 2 a 3 hs, el 94% se metaboliza en el 1er paso por el hígado, por lo que sólo el 6% llega a la circulación. Se une en 90% a las proteínas plasmáticas y se excreta el 95% en heces. Su vida media plasmática es de 3 hrs pero suprime la secreción de prl por arriba de 14 hs después de una sola dosis (37).

El uso de bromocriptina en prolactinomas esta bien establecido por lo que se considera el tratamiento de elección (2,3,4,31-49), teniendo una efectividad del 95% en Microprolactinomas y del 65% en Macroprolactinomas. Reduciendo los niveles de prl, mejoría clínica y disminuyendo el tamaño del tumor (42), por lo que se le ha acuñado un efecto antimitótico (35). Se ha observado disminución en el tamaño del citoplasma y retículo endoplásmico rugoso, reduce el RNA mensajero de prl disminuyendo la síntesis de proteínas. Se ha postulado que

la bromocriptina produce Necrosis tumoral ya que la evolución de los adenomas es a hacerse quístico ó aracnoidocele, llegando a reportarse casos de apoplejía hipofisaria, en muy raras ocasiones (50,70).

La frecuencia de efectos colaterales es variable y depende de la condición del paciente siendo más susceptibles los que presentan hiperprolactinemia llegando a ser de hasta 50-70%, presentando predominantemente nausea, vomito, mareos, congestión nasal, estreñimiento. En la mayoría son transitorios y pueden disminuir si se inicia en tratamiento en forma progresiva. Sin embargo el 10% de los pacientes la suspenden por intolerancia severa (37,52). Para mejorar su tolerancia y alargar su vida media plasmática se han ideado nuevas formas de administración, entre las que se encuentran la bromocriptina de liberación lenta (Parlodel SRO) vía bucal (52,53). La bromocriptina de deposito "BEC-LA" que consiste en microesferas de bromocriptina, utilizando ácido poliláctico en solución dextran para la aplicación intramuscular, utilizandose una dosis de 50 mg como tratamiento inicial sobre todo en macroprolactinomas con síndrome quiasmático severo, obteniendose una mejoría clínica y bioquímica rapidamente persistiendo hasta por más de 40 días (54), siendo efectivo también para suprimir la lactancia (55). Sin embargo su aplicación repetida no es posible por la degradación tan errática, por lo que se modificó el coadyuvante por D1-poliláctico-co-glicol-glucona , "BEC-LAR" , la cual se degrada en menos de 3 meses, por lo que su aplicación mensual fue posible. Se ha probado en diferentes

estudios, reportandose buena respuesta clínica, bioquímica y tomográfica, tanto en microprolactinomas (90%) como en macroprolactinomas (50%), con buena tolerancia (57-72). Incrementadose la dosis a 100 mg en algunos pacientes. No obstante se han descrito algunos casos de resistencia a la bromocriptina, postulandose como posibles mecanismos: fenómeno de Idiosincrasia, extirpe celular (mixto), compresión del tallo hipofisario (pseudoprolactinoma), variedades moleculares de prl (73,74).

Un nuevo agonista dopaminérgico no derivado del ergot CV 205-502 (octahydrobenzol[g]quinolina), es un potente estimulante de los receptores dopaminérgicos tipo 2 y debil de los tipo 1, el cual con una sola dosis mantiene bloqueada la prl por más de 24 hs, reportandose una efectividad del 54%, con leves efectos colaterales, pudiendo ser útil en pacientes con resistencia a bromocriptina (75-78).

Otros fármacos no dopaminérgicos como los análogos de LH-RH han demostrado disminuir a corto plazo los niveles de prl en pacientes con prolactinoma (79).

### H I P O T E S I S

" La administración vaginal de Bromocriptina reduce los efectos colaterales del fármaco, siendo efectiva en el manejo de pacientes con microprolactinoma que han cursado con datos de intolerancia gastrointestinal a la bromocriptina bucal."

## O B J E T I V O S

### GENERAL:

VALORAR LA EFECTIVIDAD Y TOLERANCIA DE LA BROMOCRIPTINA ADMINISTRADA VIA VAGINAL EN EL MANEJO DE PACIENTES CON MICROPROLACTINOMA E INTOLERANCIA GASTRICA A BROMOCRIPTINA BUCAL.

### ESPECIFICOS:

1. Comparar el efecto agudo de la bromocriptina via bucal vs vaginal sobre los niveles séricos de prolactina en pacientes con Microprolactinoma.

2. Comparar los efectos colaterales adversos producidos con bromocriptina bucal vs vaginal .

3. Evaluar la efectividad clínica y bioquímica de la bromocriptina administrada en forma crónica via vaginal.

4. Valorar la función hipofisaria durante la terapia con bromocriptina vaginal.

5. Evaluar los cambios tomográficos del tumor hipofisario 3 meses posteriores al tratamiento con bromocriptina vaginal.

## MATERIAL Y METODO

Se seleccionaron 12 pacientes de la consulta externa y área de hospitalización de la clínica de Neuroendocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional " La Raza " IMSS México D.F., quienes previamente informadas otorgaron su consentimiento y cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- a) Sexo femenino
- b) Edad: 20 a 40 años
- c) Hiperprolactinemia demostrada por lo menos en 2 determinaciones previas, aisladas, de 50ng/ml de prolactina por radioinmunoanálisis.
- d) Manifestaciones clínicas de hiperprolactinemia presentes.
- e) Intolerancia gástrica a la administración bucal de bromocriptina aún a dosis de 2.5mg ó menos.
- f) Evidencia tomográfica de tumor hipofisario menor de 10 mm.
- g) Manejo farmacológico previo con bromocriptina suspendido por lo menos 3 semanas antes del inicio del estudio.

Se rechazaron las pacientes que tuvieran alguno de los siguientes criterios de No inclusión:

- a) Nubiles
- b) Condiciones vaginales adversas a la integridad anatómica y funcional y que puedan interferir con la absorción del

fármaco tales como: atrofia de la mucosa vaginal, úlceras en el cervix uterino, papanicolaou grado III, vulcovaginitis crónica de cualquier etiología.

c) Resistencia a Bromocriptina.

Se les realizó historia clínica completa con exploración ginecológica incluyendo citología vaginal, valoración oftalmológica (campimetria y fondo de ojo), biometria hemática, química sanguínea, examen general de orina, urocultivo, exudado cervicovaginal, serie esofago gastroduodenal y tomografía computada de silla turca con tomógrafo de alta resolución Thosiba 3000.

Para el estudio hormonal se hospitalizó a las pacientes. El primer día se les realizó reserva hipofisaria del gonadotrópo mediante la administración de 1 mcg IV de D-Trp-6 LH-RH. Al día siguiente se administró una dosis única de 2.5 mg de bromocriptina (Parlodel, Sandoz lote 27083) vía bucal y a los 7 días se inició la misma dosis cada 24 hrs vía vaginal. Tomando muestras sanguíneas seriadas a las 0,1,2,3,4,6,8,12 y 24 hs, el 1er, 28vo, 56vo, 84vo días posterior a la administración de bromocriptina, para la determinación de prl por radioinmunoanálisis, mediante estuches comerciales (Cis Bioindustries), con una sensibilidad de 1 ng/ml, con un coeficiente interensayo de 3.1% e intraensayo de 6.2%. Así mismo se determinaron, hormonas tiroideas, gonadotrofinas y cortisol en las muestras basales.

Todas las pacientes fueron instruidas para la adminis-

tración vaginal de la tableta, recomendándose la aplicación nocturna para evitar la expulsión, así como el uso de tampones durante el período menstrual. La noche previa al monitoreo de prl no se aplicaban la tableta.

El análisis estadístico se elaboró utilizando la prueba de "t" de student para muestras pareadas. Estableciendo significancia con niveles de  $p < 0.05$ .

El estudio fué aceptado por el Comité de Etica e Investigación del Hospital (registro # 900516).

## R E S U L T A D O S

La edad de las pacientes fluctuó entre 22 y 39 años ( $\bar{X}$  30.16 $\pm$ 9 años), índice de masa corporal  $\bar{X}$  de 25.2 $\pm$ 3.5 kg/m<sup>2</sup>. 2 pacientes nuligestas, acudieron por deseo de embarazo, 8 con paridad satisfecha, 2 con salpingoclasia y 6 con dispositivo intrauterino (DIU), al resto se le recomendó uso de DIU durante el tiempo del estudio. La evolución desde que se realizó el diagnóstico a el inicio del estudio varió entre 1 a 10 años. Todas presentaban galactorrea bilateral (100%), amenorrea en 5 (41.6%) y opsomenorrea en 7 (59%). Síndrome quiasmático en 1 (8.3%). Todas habían suspendido la bromocriptina por intolerancia gástrica. En 2 se demostró úlcera duodenal y en 4 gastroduodenitis por serie esófago gastroduodenal.

Los niveles de prl fueron en  $\bar{X}$  de 77.8 $\pm$ 43 ng/ml. En la figura 1 se observa el descenso de prl posterior a la administración de 2.5 mg de bromocriptina vía bucal, 9 pacientes (75%) se normalizan. Cuando se administró la bromocriptina vaginal, 8 pacientes (60%) se normalizaron como se muestra en la figura 2.

En la figura 3 se compara el promedio de la reducción de prl obtenido por ambas vías, observándose el efecto máximo con la vía bucal a las 6 hs siendo de un 72% (prl 77.8 $\pm$ 40 a 21.8 $\pm$ 18 ng/ml) y vaginal a las 12 hs con un descenso del 66% (prl 70.7 $\pm$ 43 a 26.3 $\pm$ 30 ng/ml), persistiendo a las 24 hs de un

51 y 55% respectivamente. No habiendo diferencias estadísticamente significativa a las 8, 12 y 24 hs después de la administración del fármaco.

Todas las pacientes continuaron el tratamiento en forma crónica. En el control de 10 pacientes a 28 días, como se observa en la figura 4, todas las pacientes reducen prl, observamos 2 patrones de respuesta, 9 pacientes responde desde el 1er día de la aplicación, llegando a niveles normales a los 28 días, y en una paciente persiste con hiperprolactinemia. En la figura 5 se aprecia el efecto en 9 pacientes con el tratamiento en forma crónica. Las pacientes que tienen buena respuesta desde el 1er día de la aplicación, se normalizan al 28 días y persisten así hasta los 84 días. La paciente que responde en forma parcial, a pesar de que se incrementó la dosis a 5 mg reduce los niveles de prl pero continua con hiperprolactinemia de 50ng/ml.

Posterior a 3 meses de tratamiento, en las 9 pacientes (100%) desapareció la galactorrea, 4 de las 5 pacientes con amenorrea y 4 con opsomenorrea presentaron menstruaciones regulares (91%). La campimetria se normalizó en la paciente que presentaba hemianopsia bitemporal con reducción de 30°, y en el resto permaneció dentro de límites normales.

En las 9 pacientes se demostró microadenoma de hipófisis por tomografía computada de silla turca. El control tomográfico a 3 meses de tratamiento se realizó en 5 pacientes: 2 pacientes con microadenoma quístico y aracnoidocele parcial anterior permanecieron sin cambios, 2 pacientes con microa-

denoma quístico evolucionaron a aracnoidocele y una paciente con adenoma sólido a quístico.

No hubo cambios macroscópicos en la vagina ni en los controles de papanicolaou. La bromocriptina vaginal fué bien tolerada en general, ninguna paciente lo suspendió, apegándose en forma adecuada al protocolo. Sólo 2 pacientes con constipación nasal leve, 1 persistió con estreñimiento y 2 pacientes las cuales se aquejaban de resequead vaginal persistieron con la molestia (figura 6). No se observaron cambios de importancia en cuanto a la tensión arterial y frecuencia cardíaca.

Los niveles de gonadotropinas basales en fase folicular límites bajos, pero con respuesta exagerada a la administración de análogo de LH-RH (figura 7). En la figura 8 se muestra los cambios posteriores al tratamiento, observándose un incremento de LH estadísticamente significativo a los 2 meses. El estradiol experimentó un incremento a los 2 meses de tratamiento ( $p < 0.05$ ) (figura 9).

Todas las pacientes tenían niveles normales de hormonas tiroideas y cortisol, permaneciendo sin cambios durante el período de seguimiento (figura 10 y 11).

En los exámenes paraclínicos de control no se observaron modificaciones.

ADENDUM: De las 2 pacientes que acudieron por infertilidad, una se le retiró el DIU al terminar el estudio embarazándose espontáneamente a los 5 meses de tratamiento con

bromocriptina vaginal y la otra decidió esperar 1 año más por problemas familiares.

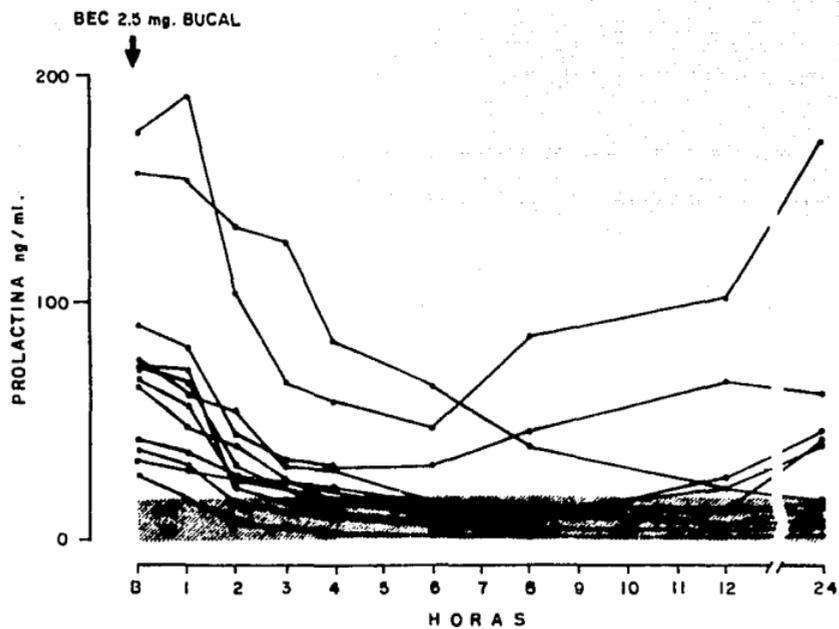


Figura 1

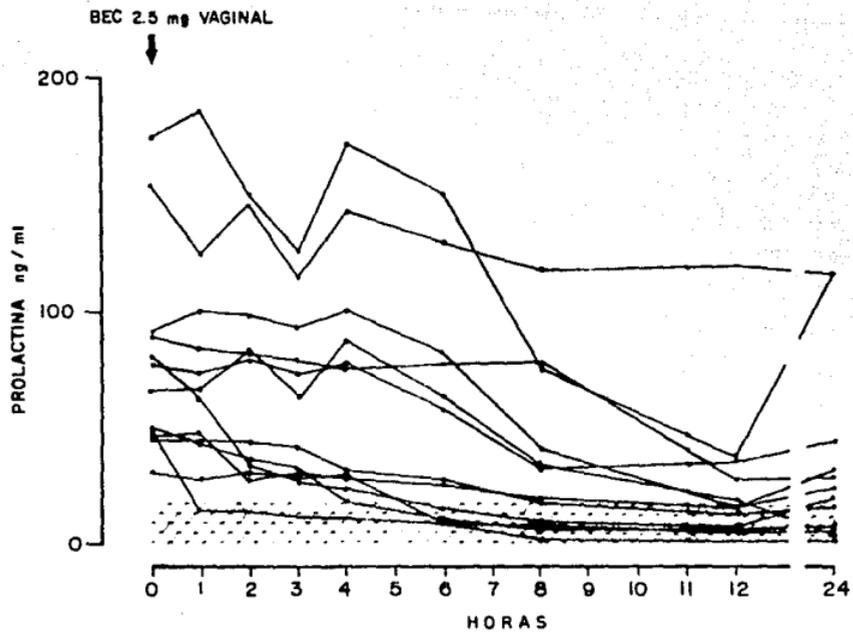


Figura 2

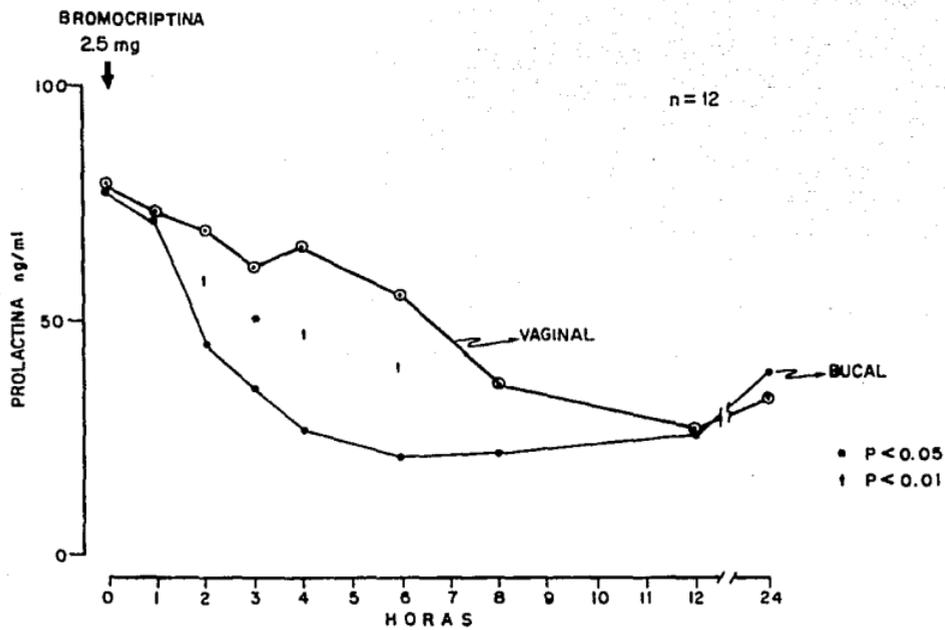


Figura 3

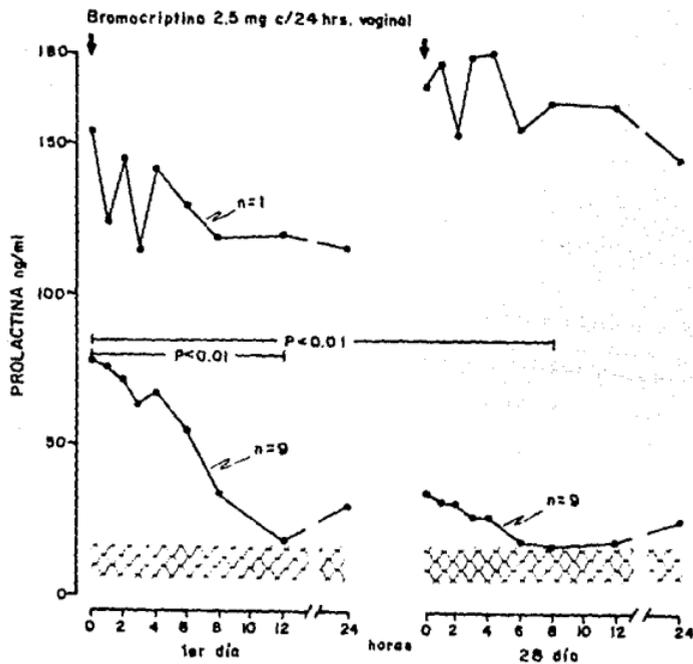


Figura 4

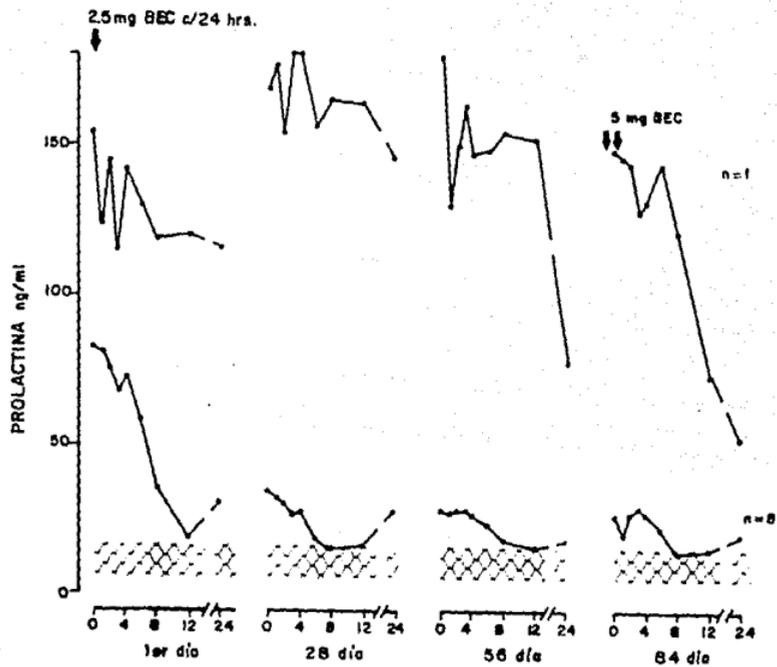


Figura 5

## EFFECTOS COLATERALES

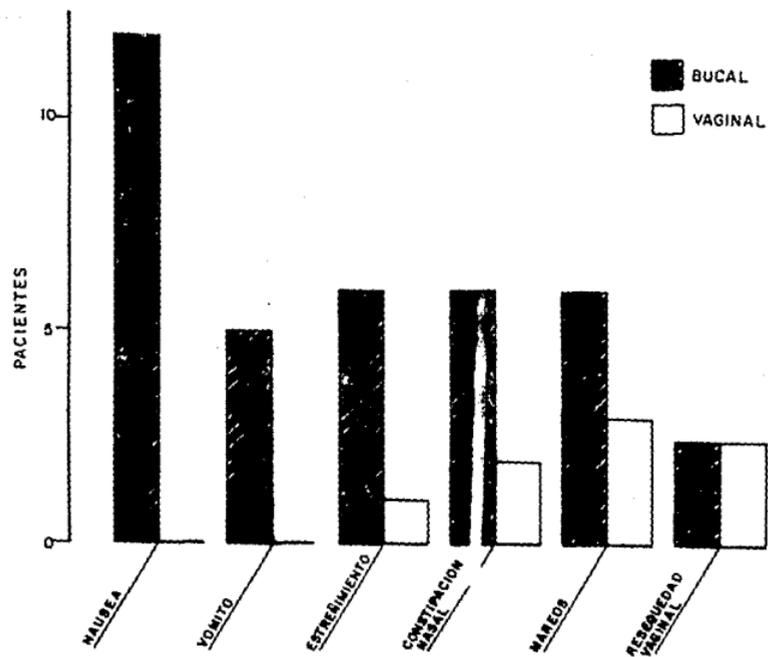


Figura 6

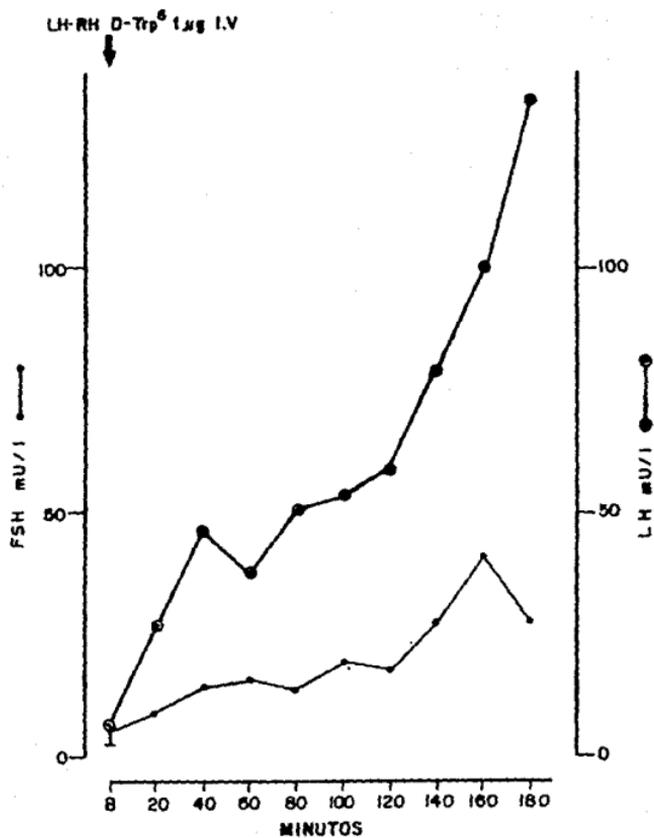


Figura 7

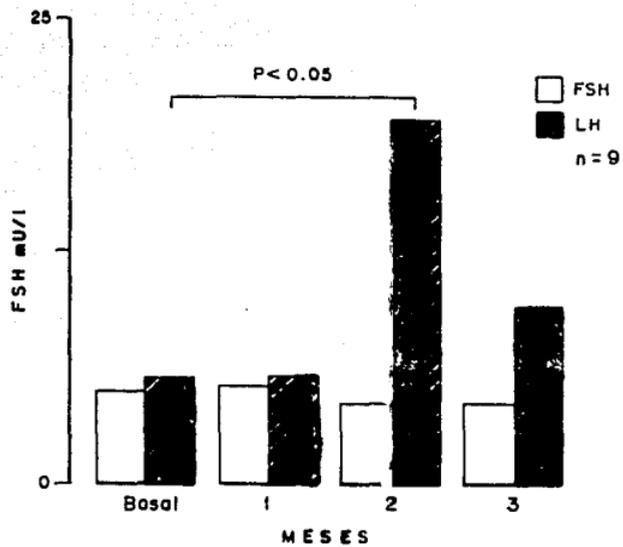


Figura 8

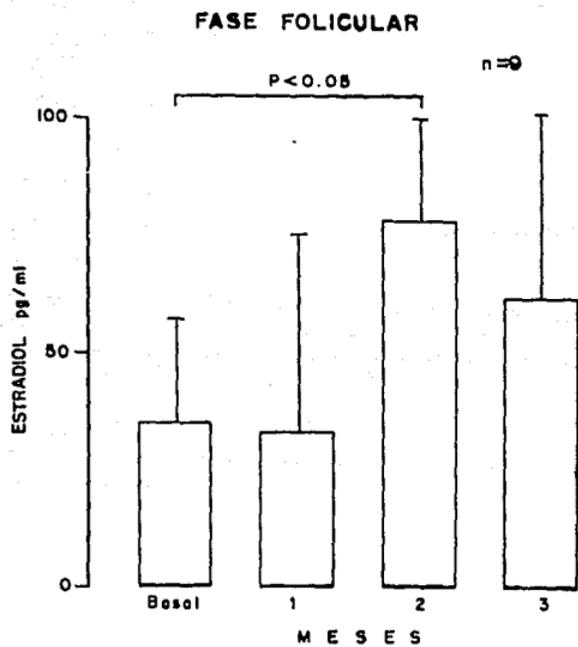


Figura 9

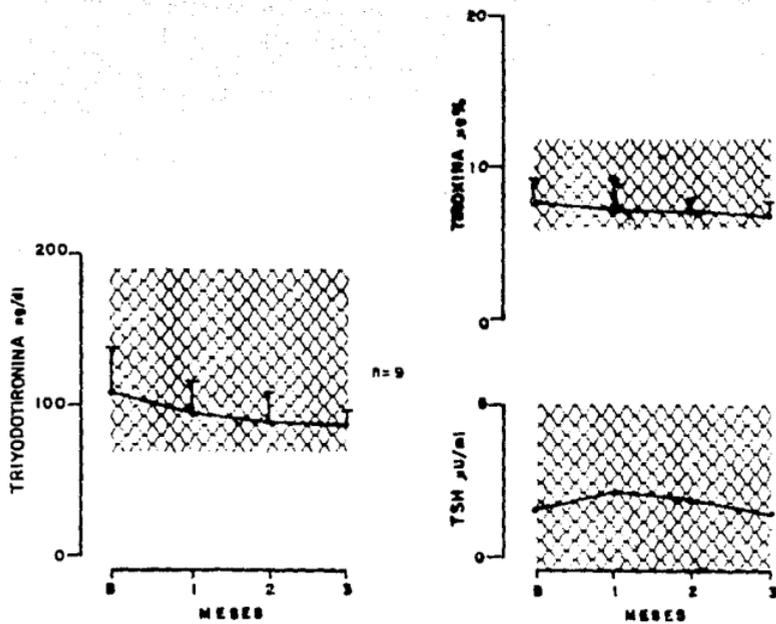


Figura 10

EFFECTO DE BROMOCRIPTINA VAGINAL  
SOBRE CORTISOL

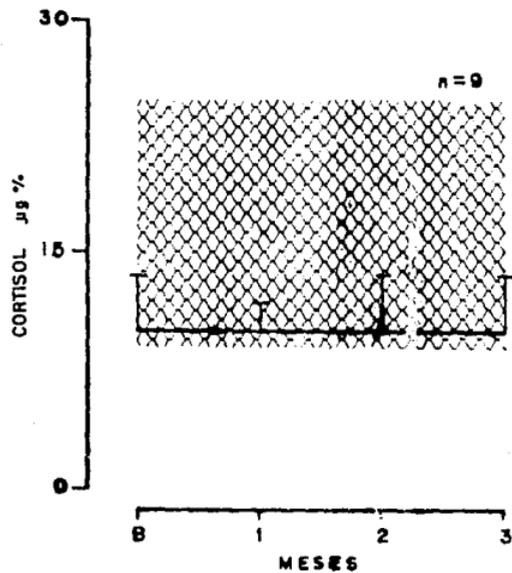


Figura 11

## DISCUSION

Los resultados de este estudio confirman que la bromocriptina se absorbe por vía vaginal en pacientes con hiperprolactinemia tumoral, como se había reportado anteriormente en mujeres normales (80) y con hiperprolactinemia (81,82). Esto se demuestra por la disminución de los niveles de prol después de 6 hs de la administración de una sola dosis de 2.5 mg de bromocriptina, presentando su efecto máximo a las 12 hs, esto es en forma más tardía que la vía bucal (2 y 6 hs respectivamente).

Estos resultados concuerdan con lo reportado previamente, en el cual se detectan niveles efectivos de bromocriptina a las 5.4 hs con niveles máximos a las 12 hs. De lo que podemos inferir que su absorción es más lenta.

Se desconoce la causa del retardo en su absorción, pero se han postulado que sea debido a las diferencias anatómicas entre la mucosa vaginal y gástrica (área de absorción, pH). No obstante la absorción es completa ya que sólo se recupera el 1% de la dosis después de 24 hs de su administración (80).

El efecto a las 24 hs es mayor por vía vaginal (55%) que por vía bucal (50%). El efecto prolongado de la bromocriptina cuando se administra por vía vaginal es debido a que al tener una absorción más lenta y evitar el metabolismo hepático de ser paso por el hígado, la degradación en metabolitos

inactivos sea menor. Manteniendose niveles de bromocriptina constantes hasta por 48 hs.

En nuestra serie no se obtuvo respuesta en una paciente, a pesar de que se incrementó la dosis a 5 mg la respuesta fué parcial, no se siguió incrementado la dosis ya que estudios previos han comprobado que al aumentar la dosis, el efecto no se incrementa sólo se acorta el tiempo de aparición del efecto máximo (80).

Kletzky y col (82), reportan falta de efecto en 2 de 13 pacientes, no correlacionandose con el grado de hipoestrogenismo, sin embargo la paciente que no nos respondió tenia niveles no demostrables de estradiol, por lo que consideramos la influencia del hipoestrogenismo en la falta de respuesta.

En la mayoría de las pacientes una sola dosis de bromocriptina fué suficiente para mantener dentro de la normalidad la prl durante los 3 meses del manejo.

La bromocriptina vaginal fué bien tolerada en todas las pacientes, disminuyendo los efectos colaterales. 2 pacientes refirieron persistir con resequedad vaginal, la cual se asoció a hipoestrogenismo más que a efecto local del fármaco. La razón por la cual disminuyen los efectos colaterales puede ser explicada por un lado por falta de estímulo local de la mucosa gastrointestinal y por el metabolismo diferente, al evitar el metabolismo de 1er paso por el hígado, disminuyendo los metabolitos que se han asociado con la producción de los efectos colaterales. Además de que se requieren de menor

dosis para mantener bloqueada la prl.

La efectividad de la bromocriptina vaginal no sólo fue bioquímica, ya que se pudo correlacionar con la mejoría clínica y tomográfica que presentaron las pacientes, con el manejo crónico.

## CONCLUSIONES

### La bromocriptina vaginal:

1. Disminuye los niveles de prl sérica en el 90% de las pacientes con hiperprolactinemia tumoral.
2. Es mejor tolerada que la bromocriptina bucal.
3. Es útil en el manejo de prolactinomas al producir mejoría clínica (100%) y tomográfica (50%).
4. El tratamiento debe ser individualizado, ya que el 9% no responden, correlacionandose con hipoestrogenismo severo.

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

1. VAN'T VERLAAT J. ET AL.  
History of Pituitary Endocrinology. Creta Grecia 1989;  
capitulo I: 13-29.
2. GROSSMAN A., BESSER G.M.  
Prolactinomas. Br Med J 1985; 290: 183-4.
3. SAUNDERS W.B., DALVIN A.C., MARSHALL J.C.  
Medical Therapy of Hyperprolactinemia. End an Metab  
Clinics of North America 1989; 18(2): 259-76.
4. MASSEY R.L.  
Terapéutica con Bromocriptina. Breve Reseña histórica de  
su descubrimiento y contribuciones Mexicanas. Rev Latinoa-  
mericana de Esterilidad y Fertilidad 1990; 4(1): 4-
5. WILLIAMS R.H.  
Tratado de Endocrinología. 1990; 7ma edición.
6. MURAI ICHIRO, GARRIS P.A., BEN-JONATHAN.  
Time-Dependent Increase in Plasma Prolactin after Pituitary  
Stalk Section: Role of Posterior Pituitary Dopamine.  
Endocrinology 1989; 124: 2343-9.
7. ARBOGAST L.A. AND BEN-JONATHAN NIRA.  
The Preovulatory Prolactin Surge: An Evaluation of the  
Role of Dopamine. Endocrinology 1988; 123: 2690-5.
8. FONSECA M.E., OCHOA R., ZARATE A.  
Diferentes Formas moleculares de prolactina circulante en  
mujeres normales. Rev Latinoamericana de Esterilidad y  
Fertilidad 1990; 4(1): 6-10.

9. CASABIELL X., CASANUEVA F.F.  
Formas Moleculares de Prolactina. *Endocrinología* 1988; 35(4): 146-51.
10. SINHA Y.N., GILLIGAN T.A., LEE D.W., HOLLINGWORTH D., MARKOFF E. Cleaved Prolactin: Evidence for Its Occurrence in Human Pituitary Gland and Plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60: 239-43.
11. PELLEGRINI I., GUNZ G., GRISOLI F., JAQUET P.  
Different pathways of secretion for glycosylated and non glycosylated human prolactin. *Endocrinology* 1990; 126(2): 1087-95.
12. FRASER I.S., GUANG LUN ZHUANG, ET AL.  
Detailed Assessment of Big Big Prolactin in Women with Hyperprolactinemia and Normal Ovarian Function. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 585-91.
13. AZOUZI M., HSU D.W., BLACK P.M., JOLESZ F., HEDLEY-WHYTE, ET AL. The Importance of Dopamine in the pathogenesis of experimental prolactinomas. *J Neurosurg* 1990; 72(2): 273-81.
14. ABBOUND C.F., LAWS E.R.  
Diagnosis of pituitary tumors. *Endocrinol and Metab Clinics of North America* 1988; 17(2): 241-79.
15. SARTORIO A., CONTI A., AMBROSI B., MURATORI M., ET AL.  
Osteocalcin levels in patients with microprolactinoma before and during medical treatment. *J Endocrinol Invest* 1990; 13(5): 419-22.
16. CORENBLUM B.

ESTA TESIS NO DEBE  
ESTAR EN LA BIBLIOTECA

- Asymptomatic hyperprolactinemia resulting from macroprolactemia. Fertil Steril 1990; 53(1): 165-67.
17. DAVIS J.R., SHEPPARD M.C., HEATH D.A.  
Giant invasive prolactinoma: a case report and review of nine further cases. Q J Med 1990; 74(275): 227-38.
  18. HOWLET T.A., WASS J.A., GROSSMAN A., PLOWMAN P.N., ET AL.  
Prolactinomas presenting as primary amenorrhea and delayed or arrested puberty response to medical therapy. Clin Endocrinol (Oxf) 1989; 30(2): 131-40.
  19. COLON J.M., GINSBURG F., ET AL.  
Hyperprolactinemia in clinically asymptomatic, Fertile men: Report of two cases. Obstet Gynecol 1989; 74:510-513.
  20. AZAD N., NAYYAR R., TENTLER J., CERNIUS M., EMANUELE N.V.  
Anatomical and functional effects of estrogen-induced prolactinoma on the rat hypothalamus. J Exp pathol 1989; 4(4): 237-49.
  21. VEZINA J.J., SUTTON T.J.  
Prolactin-Secreting Pituitary Microadenomas Roentgenology Diagnosis. Roentgenol 1974; 120(1): 46-54.
  22. HEMMINGHYTT, ET AL.  
Computed tomographic Study of Hormone-Secreting Microadenomas. Neuroradiology 1983; 146: 65-9.
  23. REBERTSON H.J., ROSE A., EHMI B., ENGLAND G., MERIWEATHER R. Trends in the Radiology Study of Pituitary Adenoma. Neuroradiology 1981; 21: 75-8.

24. RASMUSSEN C., LARSSON S.G., BERGH T.  
The occurrence of macroscopical pituitary calcifications in prolactinomas. *Neuroradiology* 1990; 31(6): 507-11.
25. SCHECHTER J., GOLDSMITH P., WILSON CH., WEINER R.  
Morphological Evidence for the Presence of Arteries in Human prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 713-18.
26. PONTIROLI A.E., FALSETTI L., BOTTAZO G.  
Clinical, Endocrine, Roentgenographic and Immune Characterization of Hyperprolactinemic Women. *Int J Fertil* 1983; 32: 81-5.
27. PALMER P.E., BOGOJAVLENSKY S., ET AL.  
Prolactinoma in wall of Ovarian dermoid Cist with Hyperprolactinemia. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 540-42.
28. CICCARELLI E., GHIGO E., MIOLA C., ET AL.  
Long-Term Follow-up of "Cured" prolactinoma patients after successful adenomectomy. *Clin Endocrinol* 1990; 32: 583-92.
29. GIUGLIO M., ANILE C., ET AL.  
Prolactin secreting Adenomas: surgical results and long-term follow-up. *Neurosurgery* 1989; 24: 736-43.
30. VON WERDER K., SCHOPOHL J., AND MEHLTRETTNER G.  
Oral and parenteral dopamine agonist: comparative effects. *New Activities in the dopamine agonist field*, 1989; 4: 35-45.
31. AHMED S.R. AND SHALET S.M.  
Discordant Responses of Prolactinoma to two different dopamine agonist. *Clin Endocrinol* 1986; 24:421-6.

32. FERRARI C., MATTEI A., MELIS G.B., PARACCHI A. ET AL.  
Cabergoline: long-Acting Oral treatment of hyperprolactinemic disorders. J Clin Endocrinol Metab 1989; 68: 1201-1206.
33. GIUSTI M., LOMEO A., TORRE R., ET AL.  
Effect of Subacute Cabergoline treatment on prolactin, thyroid stimulating hormone and Growth hormone response to simultaneous administration of thyrotrophin-releasing hormone in hyperprolactinaemic women. Clin Endocrinol 1989; 30: 315-21.
34. ZARATE A., FONSECA E., MORAN C., MIRANDA R.  
Tratamiento médico de los estados hiperprolactinémicos con lisurida, un dopam.nergico de acción prolongada. Gac Med Mex 1988; 124(3-4): 107-9.
35. CHIODINI P., LIUZZI A., COZZI R., ET AL.  
Size reduction of macroprolactinomas by bromocriptine or lisuride treatment. J Clin Endocrinol Metab 1981;53:737-43.
36. LEE VANCE M., EVANS W.J. ET AL.  
bromocriptine. An Inter med 1984; 100: 78-91.
37. HO K.Y. AND THORNER M.O.  
Therapeutic Applications of bromocriptine in endocrine an neurological diseases. An Inter Med 1988: 67-82.
38. RUCH A., AND DURHING J.L.  
Postpartum Myocardial Infarction in patient receiving bromocriptine. Obstet Gynecol 1989; 74: 448-51.

## 39. WATSON D. L., RUPINDER K., ET AL.

Bromocriptine Mesylate for lactation Suppression: A risk for postpartum Hypertension?. *Obstet Gynecol* 1989;74:573-576.

## 40. COREMBLUM B., ET AL.

Seguimiento a largo plazo de mujeres hiperprolactinémicas tratadas con bromocriptina. *Fertil steril* 1983; 40:596-99.

## 41. ESHEL A., AYALON D., AVIDAN S., ECKSTEIN N.

Tratamiento crónico con 2 alfa bromocriptina en mujeres con el síndrome hiperprolactinémico. *Int J fertil* 1984; 29: 247-53.

## 42. BASSETTI M., SPADA A., PEZZO G. AND GIANNATTASIO G.

Bromocriptine Treatment reduces the cell size in human Macroprolactinomas: A Morphometric Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 268-73.

## 43. COMTOIS R., BOUCHARD J., ROBERT F.

Hypersecretion of gonadotropins by a pituitary adenoma: pituitary dynamics studies and treatment with bromocriptine in one patient. *Fertil Steril* 1989; 52: 569-72.

## 44. ABD EL HAMID M.W., JOPLIN G.F. AN LEWIS P.D.

Inciditally found small pituitary adenomas may have no effects on fertility. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987; 361-364.

## 45. WILLIAM L., AMOS J.R.

Tratamiento exitoso de la infertilidad con mesilato de bromocriptina despues del fracaso de clomifeno en pacientes anovulatorias. *Advanc Therapy* 1984;1:343-8.

46. VAN'T VERLAAT J.W., CROUGHS R., ET AL.  
Bromocriptine treatment of prolactin secreting macroadenomas: radiological, ophthalmological and endocrinological study. Capitulo II: 32-43.
47. LESSER R.L., ZHEUTLIN J.D., BOGHEN D., ODEL J.G., ROBBINS  
Visual function improvement in patients with macroprolactinomas treated with bromocriptine. Am J Ophthalmol 1990; 109(5): 535-43.
48. VAN'T VERLAAT J.W., CROUGHS R.J., HENDRIKS M.J., BOSMA N.  
Results of primary treatment with bromocriptine of prolactinomas with extrasellar extension. Can J Neurol Sci 1990; 17(1): 71-3.
49. RAM Z., HADANI M., BEREZIN M., FINDLER G., SAHAR A.,  
Intratympanic cyst formation in pituitary macroadenomas. Acta Neurochir (Wien) 1989; 100(1-2): 56-61.
50. VAN SCHAAARDENBURG D., ROELFSEMA F., VAN SETERS A.P., ET AL.  
Bromocriptine for non-functioning pituitary adenoma. Clin Endocrinol 1989; 30: 475-84.
51. GONZALEZ B.D., CASTANEDA D.M., CASTANEDA L.R.  
Utilidad Clínica de nuevas presentaciones de bromocriptina. rev latinoamericana de Esterilidad y Fertilidad 1990; 4(1): 83-5.
52. DREWE J., ABISCH E. AND NEETER R.  
Parlodel SRO: an oral modified release formulation of bromocriptine with improved tolerability. New activities in the dopamine agonist field 1989; 6: 59-68.

53. AYALON D., WACHSMAN Y., ESHEL A., ECKTEIN N., ET AL.  
Parlodel SRO and prolactinomas: clinical and therapeutic aspects. new Activities in the dopamine agonist field 1989; 7: 71-81.
54. BENKER G., GIESHOFF B., FREUNDLIEB O., ET AL.  
Parenteral Bromocriptine in the treatment of hormonally active pituitary tumours. Clin Endocrinol 1986;24:505-13.
55. ROLLAND R., NIJDAM W., WEYER A., LACRANJAN I.  
Prevention of puerperal lactation with Parlodel Long-Acting (Parlodel LA). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1986; 22: 337-43.
56. CAVAGNINI F., MARASCHINI C., MORO M., DE MARTIN M., ET AL.  
The use of two injectable long-acting bromocriptine preparations (Parlodel LA and Parlodel LAR, Sandoz) in patient with prolactinoma. New Activities in the dopamine agonist field 1989; 5: 47-57.
57. VAN'T VERLAAT J.W., LANCRANJAN I., ET AL.  
Primary treatment of macroprolactinomas with Parlodel LAR. Simposium Creta, Grecia, 1989;Capitulo III:45-55.
58. CICCARELLI E., GHIGO E., MAZZA E., ET AL.  
Effects of new long-acting form of bromocriptine on tumorous hyperprolactinemia. J Endocrinol Invest 1987; 10: 179-82.
59. ZARATE A., MORAN C., MIRANDA R., LOYO M., MEDINA M.  
Long-acting bromocriptine for the acute treatment of large macroprolactinomas. J Endocrinol Invest 1987; 10: 2 233-6.

60. SCHETTINI G., LOMBARDI G., MEROLA B., MILETTO P., ET AL.  
Effectiveness of single injectable dose of bromocriptine long acting in the treatment of macroprolactinomas. J Endocrinol Invest 1988; 11: 47-51.
61. HALPERIN I., RODRIGUEZ M.D., CARDENAL C., CASAMITJANA R.  
Treatment of pituitary macroadenomas secreting prl, HGH or ACTH with long-acting bromocriptine. J Endocrinol Invest 1987; 10: 277-82.
62. CICCARELLI E., MIOLA C., AVATANEO T., ET AL.  
Long-term treatment with a new repeteable injectable form of bromocriptine, Parlodel LAR, in patients with tumoruos hyperprolactinemia. Fertil Steril 1989; 52: 930-4.
63. GROSSMAN A., ROSS R., WAS J.A.H. AND BESSER G.M.  
Depot-bromocriptine treatment for prolactinomas and acromegaly. Clin Endocrinol 1986; 24: 231-8.
64. BRONSTEIN M.D., MUSOLINO N.C., CARDIM C.I., ET AL.  
Dose reduction or withdrawal of bromocriptine after long-term prolactinoma treatment: a review of 49 cases. XII Congreso Panamericano de Endocrinología, Recife Brasil, 1990; 175.
65. MUSSIO W., CZEPIELEWSKI M.A., IMAMURA P., VIEIRA J.G.H.  
Long acting repeteable bromocriptine (parlodel LAR) in the treatment of macroprolactinomas. XII Congreso Panamericano de Endocrinología , Recife Brasil, 1990;366.
66. GARCIA LUNA P.P., LEAL CERRO A., PEREIRA J.L. , ET AL.  
Treatment of macroprolactinomas with delayed bromocriptine. Effectiveness of single intramuscular injection.

67. KOCIJANCIC A., PREZELJ J., VRHOVEC I., LACRANJEN I.  
Parlodel LAR in the treatment of macroprolactinomas. Acta  
Acta Endocrinol (Copenh) 1990; 122(2): 272-6.
68. MARTINO I., GRIGNOLA R., AGUIRRE B, ET AL.  
Long-Acting injectable bromocriptine in the treatment of  
macroprolactinomas. XII Congreso Panamericano de Endocri-  
nología, Recife Brasil, 1990; 360.
69. GARCIA LUNA P.P., LEAL CERRO A., PEREIRA J.L., ET AL.  
Quick improvement of visual complications due to extensi-  
ve clinically non functioning pituitary macroadenomas  
with long acting bromocriptine. XII Congreso Panamericano  
de Endocrinología, Recife Brasil, 1990; 358.
70. CZEPIELEWSKI M., MUSSIO W., WEINGRILL C., IMAMURA P.  
Pituitary Apoplexy, macroprolactinoma and bromocriptine.  
XII Congreso Panamericano de Endocrinología, Recife  
Brasil, 1990; 365.
71. ESPINOZA G., BASURTO L., GAYTAN G., BOLEAGA B., VELASCO  
Tolerancia, Eficacia y seguridad de Bromocriptina de  
Acción Prolongada a largo plazo en pacientes con hiper-  
prolactinemia tumoral. XXX Reunión Anual de la Sociedad  
Mexicana de Nutrición y Endocrinología 1990, Acapulco  
Guerrero: 104.
72. CORREA F.A., CASTANEDA L.R., PEREZ C.C., FUENTES G.M.,-  
GONZALEZ B.D. Evaluación Integral de los prolactinomas  
tratados con bromocriptina de acción prolongada (BEC-  
LAR). XXX Reunión Anual de la Sociedad Mexicana de  
Endocrinología, Acapulco Guerrero, 1990:102.

73. LOPEZ E.E., AYALA R.A., GRIMALDO J., ET AL.  
Macroprolactinoma resistente a bromocriptina. *Archiv Invest Méd (Méx)* 1989; 20: 1-8.
74. BEVAN J.S., BURKE C.W.  
Perifusion studies of bromocriptine-treated and untreated macroprolactinomas effects of dopamine, bromocriptine and TRH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 30(6): 667-80.
75. GAILLARD R.C., BROWNELL J., ABEYWICKRAMA AND MULLER A.F.  
CV 205-502, a novel octahydrobenzo[g]quinoline with potent, specific and long-acting dopamine agonist properties. *New activities in the dopamine agonist field* 1989; 2: 13-25.
76. VAN DER HEIJDEN P.F.M., ROLLAND R., LAPPOHN R.E., CORBEIJ  
CV 205-502, a new long-acting dopamine agonist for the treatment of hyperprolactinemia: clinical experience and hormonal findings in a 3 month study in hyperprolactinemic women. *New activities in the dopamine agonist field* 1989; 3: 27-33.
77. LEE VANCE M., CRAGUN J.R., REIMINTZ CH., ET AL.  
CV 205-502 Treatment of Hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 336-9.
78. HOMBURG R., WEST C., BROWNELL J. AND JACOBS H.S.  
A double-blind study comparing a new non-ergot, long-acting dopamine agonist, CV 205-502, with bromocriptine in women with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol* 1990; 32: 565-71.
79. RUBIO M.A., CABRANES J.A., SCHALLY A.V., CHARRO A.L.

- Prolactin-Lowering Effect of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist Administration in Prolactinoma Patient. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 444-7.
80. VERMESH M., FOSSUM G.T., KLETZKY O.A.  
Vaginal Bromocriptina: Pharmacology and Effect on Serum Prolactin in Normal women. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 693-7.
81. KATZ E., SCHARAN H.F., AND ADASHI E.  
Succesful Treatment of prolactin-producing pituitary macroadenoma with intravaginal bromocriptine mesylate: A novel approach to intolerance of oral therapy. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 517-9.
82. KLETZKY O.A., VERMESH M.  
Effectiveness of vaginal bromocriptine in treating women with hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1989; 51: 269-72.
83. VIDRIO V.M., VELAZQUEZ CH.F., CASTANEDA L.R., CASTANEDA D.M., GONZALEZ B.D.  
Acute Response of serum prolactin with oral vs vaginal administration of bromocriptine (BEC) in patients with tumoral hiperprolactinaemia. XII Congreso Panamericano de Endocrinología, Recife Brasil, 1990; 362.