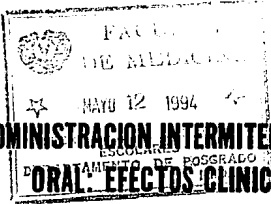


11204
Nº 2
2E



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



LA ADMINISTRACION INTERMITENTE DE BROMOCRIPTINA
ORAL: EFECTOS CLINICOS Y CAMBIOS HORMONALES

DR. ALBERTO ALVARADO DURAN
PROFESOR TITULAR

DR. JESENIA SEGURA
SUBDIR. DE ENSEÑANZA Y EDUCACION PROFESIONAL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
SUBESPECIALISTA EN BIOLOGIA
DE LA REPRODUCCION HUMANA
P R E S E N T A :

DRA. GRACIELA CRESPO MENDOZA

Tutor: Dr. Adalberto Parra Covarrubias



INPer MEXICO, D. F.

1994

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



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.

**LA ADMINISTRACION INTERMITENTE DE
BROMOCRIPTINA ORAL: EFECTOS CLINICOS
Y CAMBIOS HORMONALES**

A MIS PADRES:

**Engracia Mendoza Vega
Y
José Crespo Ruiz
por su ejemplo**

A MIS HERMANOS:

**José,
Jaime,
Enrique,
Paty y
Ricardo
por su cariño.**

Al Dr. Samuel Karchmer K.
por la oportunidad de realizar
mi subespecialidad y
los conocimientos
transmitidos.

Al Dr. Adalberto Parra C.
por darme el estímulo
para la investigación.

INDICE

	Página
INTRODUCCION	1
I.- PROLACTINA	4
Estructura molecular	4
Biosíntesis	6
Control de la secreción	7
Acciones biológicas	11
Secreción de PRL en condiciones fisiológicas	12
II.- TRANSTORNOS HIPERPROLACTINEMICOS	18
Etiología	18
Manifestaciones clínicas	20
Valoración diagnóstica	22
Manejo	24
OBJETIVOS	33
MATERIAL Y METODOS	34
RESULTADOS	37
DISCUSION	40
BIBLIOGRAFIA	42

INTRODUCCION.

Los niveles elevados de prolactina resultante de una secreción inapropiada de esta hormona representa una entidad clínica común y puede obedecer a muchas causas, algunas reflejan procesos patológicos serios y en otras ocasiones, es consecuencia de desórdenes funcionales reversibles. Las causas más comunes son el adenoma pituitario, el hipotiroidismo primario, la ingesta crónica de ciertos medicamentos y la amenorrea post parto.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la hiperprolactinemia crónica son: galactorrea, irregularidades menstruales del tipo opso o amenorrea y las manifestaciones de hipoestrogenismo. Por lo general, en las mujeres con hiperprolactinemia se asocia un estado de disfunción ovárica, puesto que los niveles elevados de prolactina, interfieren con la liberación pulsátil del factor liberador de gonadotropinas (GnRH), resultando en una secreción acíclica de gonadotropinas y provocando anovulación crónica.

Desde 1972, la bromocriptina ha sido el agonista dopaminérgico más usado en el tratamiento de la hiperprolactinemia. Con el uso oral continuo de bromocriptina se ha observado la rápida y efectiva disminución de los niveles séricos de prolactina, la restauración de los ciclos menstruales y de los mecanismos ovulatorios normales, así como altas tasas de embarazo. Aunque es bien tolerada en la mayoría de las pacientes, efectos colaterales como la náusea, el vómito y la hipotensión postural ocurren en sujetos susceptibles, por otro lado, es necesario administrar esta droga en varias dosis diarias (cada 8-12 horas) por tiempos prolongados.

Considerando estos aspectos, diferentes grupos de investigadores a nivel mundial, han propuesto la administración por vía vaginal para pacientes con intolerancia gástrica por la administración oral del medicamento; al mismo tiempo, han

desarrollado nuevos agonistas dopaminérgicos de liberación prolongada que han comprobado ser efectivos administrados con una dosis única al día oral, o cada 21 a 28 días en forma parenteral (i.m.). Actualmente, la única limitante para el uso amplio de estos nuevos agonistas en nuestro país, es que no están disponibles para su adquisición a nivel comercial, así como su costo.

Sobre esta misma línea de investigación, estudios previos han demostrado que no es necesaria la administración de bromocriptina en forma continua. Poletti y colaboradores en 1978 restringieron la administración de la droga a la primera fase del ciclo menstrual incluyendo el momento de la ovulación y obtuvieron resultados equivalentes a los del tratamiento continuo. Se ha observado en diferentes estudios que si se consigue una reducción de los niveles de prolactina solamente durante la primera mitad del ciclo, se logra el pico ovulatorio de gonadotropinas y que la segunda parte del ciclo prosigue en forma fisiológica normal aún sin la inhibición farmacológica de la prolactina, es decir, ocurre tanto una foliculogénesis normal como un funcionamiento adecuado del cuerpo lúteo con el uso intermitente de bromocriptina.

El presente estudio propone comparar la respuesta clínica y analizar los cambios hormonales con ambos tipos de tratamientos: continuo e intermitente de bromocriptina oral, para lo cual se estudiaron dos grupos de 7 pacientes cada uno, administrando al primer grupo la droga en forma continua y en el segundo grupo se administró en forma intermitente, examinando las características clínicas y a través de la medición seriada de ciertas hormonas durante el ciclo menstrual.

El comprobar que el uso intermitente de la bromocriptina oral es capaz de inducir una respuesta clínica y cambios hormonales en un porcentaje similar al obtenido con bromocriptina oral continua, permitirá una disminución de los efectos colaterales indeseables del fármaco y por lo mismo, una mayor aceptación y cumplimiento en

el tratamiento. Además, permite que la dosis total de la droga sea reducida a la mitad, disminuyendo el costo del tratamiento.

I.- PROLACTINA.

La prolactina fue descubierta en 1928, como una sustancia lactógena presente en los extractos de la glándula pituitaria de ovinos. Es hasta 1970, cuando se demuestra que la prolactina es diferente estructuralmente de la hormona del crecimiento y mediante el bioensayo se encontró la elevación anormal de la prolactina en diferentes entidades patológicas. De entonces a la fecha, se han realizado investigaciones intensivas para el entendimiento de sus aspectos fisiológicos y condiciones patológicas que ocasionan el incremento de sus niveles séricos (1).

Estructura Molecular.

La molécula de prolactina es un polipéptido simple que contiene 198 aminoácidos. Tiene un peso molecular de 22,000 daltons, su estructura es plegada para formar un estructura globular, cuyos pliegues están conectados por tres puentes disulfuro, teniendo un grupo amino en un extremo terminal y un grupo carboxilo en el otro. Su estructura es muy similar a la del lactógeno placentario y a la de la hormona del crecimiento.

El gen de la prolactina está ubicado en el humano en el cromosoma seis. Este gen fue clonado en 1981, observándose que existe una marcada homología en la secuencia de aminoácidos entre la prolactina y la hormona del crecimiento (hGH). Usando experimentos transgénicos en el ratón, se ha establecido un precursor común de las células troncales que genera ambas células productoras de hGH y prolactina (2).

La molécula de prolactina posee heterogenicidad y todas las variantes o isoformas de la molécula de prolactina, han sido aisladas tanto en el tejido pituitario como en el suero y son, en grados variables, biológicamente activas (3). Estas isoformas de

prolactina han sido medidas a través de diferentes métodos para obtener bandas cromatográficas que permiten identificarlas a cada una de ellas con precisión, lo que ha permitido conocer que difieren en varios aspectos bioquímicos y que sus concentraciones cambian bajo diferentes condiciones tanto fisiológicas como patológicas (4). Las variantes de prolactina identificadas hasta la fecha son:

- "Pequeña" (little) prolactina, constituye un monómero de la molécula de prolactina, con un peso molecular de 23,000 daltons, posee un grado alto de inmunorreactividad, presenta alta afinidad por su receptor, lo cual, le proporciona una alta bioactividad (5, 6).

- "Gran" (big) prolactina, es un dímero de la molécula de prolactina, con un peso molecular de 45,000 daltons, es menos inmunorreactiva, tiene menor grado de afinidad a su receptor y por lo tanto, una menor bioactividad (5, 6).

- "Gran-Gran" (big-big) prolactina, su peso molecular es de 100,000 daltons, predomina en mujeres con hiperprolactinemia y función ovárica normal. Se ha observado que sus concentraciones en suero disminuyen durante el embarazo, presenta menor grado de inmunorreactividad, menor afinidad por su receptor y una menor bioactividad (sólo un 15% en relación a la pequeña prolactina) (7, 8).

- La forma glicosilada, tiene un peso molecular de 25,000 daltons, se han identificado dos formas que difieren en el carbohidrato unido a la molécula, representa la mayor variante circulante en el suero humano, es menos inmunorreactiva, el monómero tiene afinidad por su receptor y una menor bioactividad. Es producida por la decidua (pudiéndose aislar del líquido amniótico) y por el endometrio en la fase lútea del ciclo menstrual (3, 4, 8).

El significado biológico de estos cambios en la molécula de prolactina no son claros en este momento, sin embargo, varios

autores han propuesto que puede ser considerado como un mecanismo regulador que determina la bioactividad de la prolactina (4).

Biosíntesis.

Los lactotrofos de la adenohipófisis son las células que sintetizan y secretan la prolactina. En la adenohipófisis humana los lactotrofos constituyen del 40 al 50% del total de la población celular y están agrupadas principalmente en la región posterolateral de la glándula. El contenido de prolactina en la pituitaria es relativamente bajo, aproximadamente 135 µg por glándula, lo cual explica por qué esta hormona tiene una tasa considerablemente alta de recambio diariamente.

Como otras células secretoras de hormonas proteicas, la síntesis y liberación de prolactina sigue un proceso que incluye la activación del receptor, la generación de un segundo mensajero y la transcripción genética. Después de la síntesis de la hormona y su concentración dentro de los gránulos secretorios, la prolactina es almacenada en el citoplasma antes de su liberación. Tras la exposición a los secretagogos, los lactotrofos liberan la prolactina de un pool y la prolactina sintetizada "de novo" restituye el pool liberado.

La expresión genética de la prolactina es regulada por un número diferente de hormonas, actuando a través de diversos mecanismos intracelulares. La dopamina, hormona liberadora de tirotropina (TRH), y el estradiol han mostrado alterar la transcripción del gen de prolactina (2).

Control de la Secreción.

A diferencia de lo que ocurre con las demás hormonas de la hipófisis anterior, el control neuroendócrino de la prolactina es predominantemente inhibitorio. La interrupción de la integridad del eje hipotálamo-hipofisiario, ya sea por sección del tallo hipofisiario o por destrucción del hipotálamo, provoca un aumento en la secreción de prolactina.

El papel de la DOPAMINA hipotalámica como el factor más importante para la inhibición de la secreción de prolactina está firmemente establecido. Las neuronas que sintetizan dopamina están localizadas en el hipotálamo, teniendo sus cuerpos celulares concentrados en tres regiones: el tracto tuberoinfundibular, el núcleo arcuato y el área hipotalámica posterior. La dopamina es una catecolamina que se sintetiza a partir de un aminoácido esencial, la tirosina que es convertida a DOPA por la enzima tirosina hidroxilasa, enzima que regula la síntesis de catecolaminas. La DOPA es rápidamente descarboxilada a DOPAMINA. La dopamina recién sintetizada puede ser liberada en la circulación portal para después unirse a los receptores localizados en la superficie de la membrana celular de los lactotrofos, o ser almacenada en las terminaciones nerviosas (9, 10).

Los receptores dopaminérgicos han sido clasificados en dos subtipos D1 y D2. Los receptores subtipo D2 están localizados a nivel de la hipófisis anterior sobre los lactotrofos. El complejo receptor-dopamina activa la proteína G_i inhibitoria de la membrana, la cual está acoplada negativamente a la adenilciclase y al sistema C de la fosfolipasa, reduciendo así la liberación de prolactina y la transcripción del RNA mensajero. Por el contrario, la señal evocada por la ausencia de la dopamina, desencadena una rápida liberación de prolactina, por medio de una serie de eventos intracelulares que comprende la activación de la adenilciclase con la formación de un segundo mensajero -el AMPc- y la enzima

fosfolipasa (PLC), resultando en la hidrólisis del fosfatidilinositol-bisfosfato intramembranoso (PIP), para generar trifosfato de inositol (IP3) y diacetilglicerol (DAG). El IP3 funciona como un segundo mensajero para movilizar el calcio almacenado en el retículo endoplásmico (ER), el cual inicia la liberación de prolactina. Adicionalmente, el DAG sirve para activar el sistema de la protein kinasa-C (PK-C) y estimular la liberación de prolactina dependiente de calcio. La vía de la PK-C sólo ocurre cuando los receptores para los secretagogos, tales como la TRH, son activados (2, 11).

La apomorfina y el ergotrate o derivados (ej. bromocriptina) son agonistas con alta afinidad a los receptores D2 y son un potente inhibidor de la liberación de prolactina. El haloperidol, la metoclopramida y la domperidona son ejemplos de antagonistas de los receptores D2 y ellos inducen la liberación de prolactina, al competir con la dopamina por la unión al receptor. Estos hallazgos han servido de base para sus aplicaciones clínicas (2, 10).

Varias evidencias, tanto "in vivo" como "in vitro" sugieren que el GABA (ácido-aminobutírico) funciona como un factor inhibidor de la prolactina, teniendo un mecanismo diferente a la dopamina, su efecto es mucho menos potente y no se ha aclarado su papel exacto en el humano.

Como ocurre con la hormona del crecimiento, existe un control dual de la secreción de prolactina, consistente en un componente estimulador y el componente inhibidor ya descrito.

La hormona liberadora de tirotrópina (TRH) es un potente estimulador de la liberación de prolactina. Las concentraciones requeridas de TRH para desencadenar la liberación de prolactina son entre 200 a 500 pg/ml, concentraciones similares a las encontradas normalmente en la sangre del sistema porta-hipofisiario. Receptores específicos para TRH están presentes en el lactotrofo y la TRH

estimula la transcripción del gen de prolactina en cuestión de minutos. Los niveles circulantes de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) influyen sobre la liberación de prolactina en respuesta a la estimulación de TRH, ya que niveles séricos subnormales de T3 y T4, como ocurre en el hipotiroidismo primario, pueden incrementar la liberación de prolactina inducida por TRH (12).

El péptido intestinal vasoactivo (VIP), estimula la secreción de prolactina en la rata, actuando tanto a nivel hipotalámico como hipofisiario. Su acción está mediada por la estimulación de la liberación de oxitocina y a nivel hipofisiario, parece interferir con la acción inhibitoria de la dopamina sobre el sistema Ac-AMPC.

La angiotensina (AII) también es un potente estimulador para la liberación de prolactina, actuando sobre un receptor específico; esta acción puede ser bloqueada por los antagonistas de AII. Su efecto es más potente que el de TRH y su acción es rápida, pero breve.

Varios neurotransmisores y neuromoduladores parecen estar también involucrados en el control de la liberación de prolactina por el hipotálamo, formando parte integral del control de la secreción de prolactina, en una variedad de condiciones fisiológicas:

- La activación de la vía serotoninérgica, causa la liberación de prolactina. La señal de activación parece originarse en el núcleo dorsal del hipotálamo con la liberación de serotonina hacia el hipotálamo medio basal.

- Evidencias experimentales indican que los opioides endógenos inducen la liberación de prolactina, mediante la inhibición de la vía dopaminérgica de las neuronas tuberoinfundibulares. Sin embargo, en humanos el papel de los opioides endógenos sobre la liberación de prolactina permanece indefinido.

- La histamina, un transmisor hipotalámico, se encuentra en altas concentraciones en la eminencia media y se une a dos tipos de

receptores llamados H1 y H2. En ratas, la administración intraventricular de histamina induce una pronta liberación de prolactina.

- Tanto la neurotensina como la sustancia P han demostrado que pueden estimular la liberación de prolactina, al menos en el animal de experimentación.

La liberación de prolactina no está regulada por un sistema de retroalimentación negativa de un sitio blanco periférico específico; sin embargo, existe un sistema de asa corta de retroalimentación que opera vía hipófisis-hipotálamo, teniendo una significancia fisiológica particular. La existencia de tal mecanismo de autorregulación, es apoyada por varias evidencias experimentales como lo es el hecho de que la inyección intraventricular de prolactina provoca un incremento de dopamina en la eminencia media y en los vasos portales, lo cual induce una inhibición en la secreción de dicha hormona (2).

Finalmente, se ha propuesto la existencia de un control parácrino de la secreción de prolactina con base en la capacidad de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) de provocar una liberación de prolactina. La liberación pulsátil sincronizada de prolactina y LH ha sido observada cuando la secreción endógena de GnRH está incrementada en las mujeres postmenopáusicas y en aquellas en la mitad de la fase lútea, en respuesta a la naloxona. Estas observaciones sugieren que la liberación pulsátil de GnRH puede mediar la secreción de prolactina, quizá a través de la cadena alfa de la hormona luteinizante (LH). Sin embargo, los mecanismos neuroendócrinos para explicar la acción liberadora de GnRH sobre la prolactina aún no están claros (2, 13).

Varias hormonas periféricas ejercen influencia sobre la biosíntesis y secreción de prolactina: la dexametasona inhibe la transcripción del gen de prolactina a través de la interferencia de una proteína unida al DNA; en ratas, se ha demostrado una acción

inhibidora directa de $1,25(OH)_2D_3$ (vitamina D3) sobre el RNAm de la prolactina y su liberación; los estrógenos promueven tanto la síntesis como la liberación de prolactina y este efecto parece ser dependiente de la dosis y duración de la administración de estrógenos, acción que es ejercida a través de múltiples mecanismos: incremento en la síntesis de DNA, incremento en los receptores a TRH y reducción en la acción de dopamina; sin embargo, la acción de la progesterona parece estar mediada a través de los estrógenos, es decir, en forma indirecta estimula también la liberación de prolactina (2).

Acciones Biológicas.

La supervivencia del recién nacido depende de un sistema biológico único en el que interviene la glándula mamaria que es estimulada por esta hormona lactógena, para que la madre continúe proporcionando los nutrientes necesarios, después del nacimiento, al niño. Por lo tanto, el sitio primario de acción de la prolactina es la glándula mamaria y en colaboración con otras hormonas, estimula el desarrollo del tejido mamario y la lactancia (1, 12).

El crecimiento del sistema ductal mamario depende de estrógenos, cuya acción es sinérgica con la presencia de hormona del crecimiento, prolactina y cortisol. El desarrollo del sistema lóbulo-alveolar requiere tanto de estrógenos como de progesterona, en presencia de prolactina. Finalmente, la síntesis de las proteínas de la leche (caseína y alfa lactoalbúmina) y de las grasas, es regulada principalmente por la prolactina y facilitada por la insulina y el cortisol (2, 10).

Durante el embarazo, existe un incremento en los niveles de prolactina, cortisol, lactógeno placentario, estrógenos y progesterona que estimula el desarrollo del aparato secretor de la mama; sin embargo, la lactogénesis es mínima y no hay lactación.

Los estrógenos y la progesterona actúan estimulando el desarrollo mamario e inhibiendo la formación de leche; los niveles altos de estrógenos y progesterona bloquean la acción de la prolactina sobre sitios blancos en las células mamarias a través de un efecto antagonista de los receptores de prolactina; posterior al parto, los niveles de estrógenos y progesterona disminuyen rápidamente, lo que provoca un incremento en los receptores de prolactina. Cuando éstos son abundantes en el tejido mamario, la lactogénesis y la secreción de leche se establece (2). La prolactina se une a sus receptores en la membrana celular, siendo el paso inicial, en la respuesta a la prolactina, la activación de la síntesis de prostaglandinas, las cuales a su vez activan la síntesis de RNA y de proteínas, sin participación del sistema AMPc (2).

La prolactina tiene una diversidad más grande de acciones biológicas en otras especies animales, puede actuar en el cerebro para estimular la conducta materna, en ratas, la prolactina es luteotrófica, porque produce crecimiento y secreción del cuerpo amarillo y en algunos peces, tiene efecto sobre el equilibrio hidroelectrolítico (1, 14).

Secreción de Prolactina en Condiciones Fisiológicas.

La prolactina es liberada en forma pulsátil con una magnitud de variación sobre la secreción basal continua. El rango de depuración metabólica de la prolactina en humanos, está correlacionada significativamente con el área de superficie corporal, con un promedio de 40 a 45 ml/min/m², siendo la tasa de secreción diaria de prolactina de aproximadamente de 350 mg (2, 15).

Pueden demostrarse fácilmente las elevaciones en las concentraciones séricas de prolactina en asociación con el sueño, iniciándose entre 60 y 90 minutos después del comienzo del mismo.

La secreción episódica de prolactina continúa durante el período completo de sueño, con niveles máximos entre las cinco y ocho horas después del inicio del sueño; sin embargo, estos incrementos no se relacionan con la profundidad del sueño, ni con los diferentes estadios del sueño registrados encefalográficamente. En términos generales, se producen de seis a ocho descargas episódicas de prolactina durante un período de ocho horas de sueño (2).

Ocurre una liberación simultánea de prolactina y cortisol en relación con la ingesta de alimento y a la composición del mismo, observándose una liberación acentuada y aguda, tanto de prolactina como de cortisol, posterior a la ingesta de alimentos ricos en proteínas. Esta respuesta no se ve afectada cuando se bloquean previamente los receptores de los sistemas colinérgicos y opioide con atropina y naloxona, respectivamente.

Existen otras condiciones que cursan con la liberación de prolactina:

- Una elevación de prolactina es inducida por una variedad de tipos de estrés que incluyen la venopunción, el ejercicio físico, el quirúrgico, la hipoglicemia y la anestesia general, tanto en hombres como en mujeres. La relación sexual es un potente estímulo para la liberación de prolactina y una elevación significativa ha sido observada cuando la mujer experimenta el orgasmo, no así en el hombre. Así pues, la liberación de prolactina se puede asociar a varios tipos de estrés los cuales pueden ser físicos, emocionales o combinados (2, 12, 15).

Aubert y colaboradores (2) han demostrado que la glándula pituitaria del feto humano es capaz de sintetizar, almacenar y secretar prolactina después de la semana doce de gestación, con un incremento acelerado durante las últimas semanas de la vida intrauterina. Al término del embarazo, la concentración promedio de prolactina en la vena umbilical es más alta que en el plasma materno, disminuyendo progresivamente al rango normal, hacia el

final de la primera semana de vida postnatal. El papel fisiológico preciso de la prolactina fetal es desconocido; sin embargo, evidencias experimentales sugieren que la prolactina en el feto puede participar tanto en la esteroidogénesis suprarrenal, como en la osmorregulación y en la maduración pulmonar (2).

La prolactina sérica materna comienza a elevarse en el primer trimestre del embarazo y presenta un incremento lineal progresivo hasta de diez veces la concentración de mujeres no-embarazadas, hacia el final del embarazo. El incremento de la concentración de prolactina está probablemente relacionado con la estimulación de los estrógenos durante el curso de la gestación y es el reflejo funcional de una hipertrofia e hiperplasia de los lactotrofos pituitarios.

Las concentraciones de prolactina en el líquido amniótico son paralelas a las concentraciones séricas maternas hacia la décima semana del embarazo, aumentan notoriamente hasta la semana 20 y después disminuyen, siendo esta prolactina de origen decidual (10).

La secreción de prolactina en el período perinatal sigue un patrón multifásico notable, que no se observa en pacientes sometidas a una cesárea electiva. La concentración de prolactina se eleva continuamente durante el embarazo, declina previamente durante el trabajo de parto activo, alcanzando un nadir aproximadamente 2 horas antes del parto. Justo antes e inmediatamente después del parto, hay una elevación de prolactina, alcanzando un máximo a las 2 horas postparto. Esta liberación multifásica de prolactina no se correlaciona con los cambios en la concentración de hormonas esteroideas, incluyendo el cortisol. El mecanismo neuroendócrino para explicar este patrón de liberación de prolactina es desconocido (2).

Durante la lactancia, los niveles de prolactina disminuyen; sin embargo, la succión del pezón desencadena aumentos transitorios

de la prolactina de tal forma que la lactancia depende de la frecuencia, pero no de la duración, de la succión del pezón. Hasta 3 meses después del parto, los niveles basales maternos alcanzan concentraciones des 40-50 ng/ml y 4 meses postparto, los niveles basales alcanzan cifras normales (< 25 ng/ml).

El mantenimiento de la lactancia en el puerperio depende de una estimulación mecánica del pezón por medio de la succión. Estímulos sensoriales originados en el pezón durante la succión son transmitidos por una vía aferente hacia la médula espinal y alcanza el hipotálamo provocando una respuesta del sistema neuronal que controla la liberación de oxitocina y prolactina.

Tres eventos neuroendócrinos interrelacionados resultan de la succión del pezón:

- 1) La liberación de oxitocina es inducida por estímulos aferentes hacia el núcleo paraventricular y supraóptico, con la liberación simultánea de vasopresina. Las células mioepiteliales en el alveolo mamario y los conductos son el sitio blanco para la oxitocina que produce la concentración de estas células, para inducir la expulsión de la leche.

- 2) Cuando se inicia la lactancia hay una liberación rápida, transitoria y acentuada de prolactina; este incremento transitorio de la secreción de prolactina es suficiente para mantener la lactogénesis y un adecuado suministro de leche para la siguiente alimentación.

- 3) La secreción de gonadotropinas está inhibida durante el embarazo y la lactancia. Algunos sugieren que las β -endorfinas hipotalámicas pueden funcionar como un inhibidor de la secreción de GnRH. Este efecto inhibidor de los opioides endógenos, parece estar incrementado durante el período postparto y disminuye en forma progresiva en la mujer no lactante (2, 10).

Hacia la pubertad, en las niñas, los niveles séricos promedio de prolactina se incrementan significativamente hasta alcanzar los

rangos de una mujer adulta; sin embargo, tal cambio en las concentraciones séricas de prolactina en los niños no ocurre y los niveles promedio de prolactina, en hombres adultos permanecen generalmente más bajos que en las mujeres. Las concentraciones de prolactina permanecen sin cambios posteriores hasta la menopausia y después de ella (2).

Existen reportes que describen la ausencia de cambios significativos en las cifras basales diarias de prolactina durante todo el ciclo menstrual (15, 16); sin embargo, otros autores han demostrado un aumento en los valores de esta hormona en la etapa preovulatoria y en la fase lútea (17). Rabyn y colaboradores (2) han reportado un aumento pequeño en los niveles séricos de prolactina a la mitad del ciclo con un nivel más alto y sostenido durante la fase lútea, en comparación con la fase folicular; sin embargo, dichos cambios no son muy notorios durante el ciclo menstrual (2). La contradicción de estos resultados también se ha observado en la respuesta de prolactina a la administración de TRH. En tanto que unos autores no observaron diferencias entre el día 4 y 9 a 13 del ciclo (18), otros, sí encontraron una mayor respuesta de prolactina a TRH en los días 21 a 22, al compararlas con la obtenida los días 7 a 8 del ciclo menstrual (19). Finalmente, usando metoclopramida como un estímulo de la secreción de prolactina, no se observaron diferencias significativas en un grupo de mujeres sanas eumenorreicas, en los niveles séricos de prolactina entre los días 7, 14 y 21 del ciclo menstrual (16).

Más recientemente, Clifton y colaboradores (13) estudiando períodos de 24 horas, demostraron que durante la fase folicular tardía (pre-ovulatoria) existía una mayor frecuencia de los pulsos de prolactina en comparación con la fase lútea media y lútea tardía; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la amplitud de los pulsos, ni en el promedio de los valores séricos de prolactina.

Hasta donde, la prolactina juega un papel en el ciclo menstrual normal, no está claro todavía. En las células de la granulosa existen receptores sensibles a la prolactina y los niveles de esta última, aumentan hacia la mitad del ciclo en respuesta a los niveles elevados de estradiol (12). Otros autores induciendo hiperprolactinemia con la administración de metoclopramida en mujeres sanas, demostraron que el desarrollo folicular es especialmente sensible a la hiperprolactinemia en la fase folicular temprana del ciclo y este desarrollo folicular alterado puede tener efectos deletéreos en la función del cuerpo lúteo (20, 21). Existen algunas evidencias que sugieren que los niveles bajos de prolactina pueden favorecer la esteroidogénesis ovárica, mientras que los niveles altos de la misma, pueden suprimir la producción de progesterona por parte de las células de la granulosa.

Se ha establecido que el endometrio humano es capaz de una síntesis "de novo" de prolactina idéntica a la prolactina pituitaria, con las mismas características químicas y biológicas. El inicio de la síntesis de la prolactina endometrial ocurre en la segunda mitad de la fase lútea y se correlaciona con la aparición de la decidualización de las células del estroma. La secuencia de estimulación de progesterona, decidualización y la iniciación de la síntesis de prolactina en el endometrio, ha sido confirmada "in vitro"; sin embargo, el papel fisiológico de la prolactina endometrial aún no ha sido aclarado (2).

Hasta el momento no ha sido determinado si estas variaciones en la secreción de prolactina ocurrida durante el ciclo menstrual reportadas, tienen una significancia fisiológica; sin embargo, es conocido que el exceso de secreción de prolactina interfiere con la liberación normal de gonadotropinas y esto está asociado con desórdenes del ciclo menstrual tales como: amenorrea, oligomenorrea y una fase lútea deficiente (17, 20, 21, 22).

II.- TRANSTORNOS HIPERPROLACTINEMICOS.

La hiperprolactinemia resultante de una secreción inapropiada de prolactina es una entidad clínica común. Hace casi medio siglo que se hicieron las primeras descripciones de este síndrome: Chiari y colaboradores en 1855 y Frommel en 1882 en Alemania, consignaron el hallazgo de mujeres con amenorrea y galactorrea después del parto; en Argentina, Argonz-Ahumada y del Castillo en 1953 refirieron un grupo de mujeres con amenorrea asociada a galactorrea cuya etiología no pudo establecerse. Por último, en los Estados Unidos los doctores Forbes y Albright en 1954 describieron un grupo de pacientes con amenorrea y galactorrea asociada a un tumor hipofisiario. No fue sino hasta el desarrollo del radioinmunoanálisis como metodología para poder cuantificar los niveles séricos de prolactina, que se logró conocer los aspectos fisiopatológicos de estos síndromes. Por otra parte se observó también que la hiperprolactinemia era causa frecuente de esterilidad proponiéndose los términos de hiperprolactinemia-infertilidad por Crosignani y Robyn en 1977 o síndrome hiperprolactinemia-anovulación por Bohnet y colaboradores en 1976 (23, 24).

Etiología.

Hay muchas causas para esta condición, algunas reflejan procesos patológicos serios y otros son consecuencia de desórdenes funcionales reversibles:

Hiperprolactinemia hipotalámica. Cualquier lesión hipotalámica (ej. neoplásica, degenerativa, granulomatosa, vascular o infecciosa) que provoque la interrupción de la liberación de dopamina hacia el sistema portal, hará que las células lactotropas escapen de la acción inhibitoria tónica de la producción de prolactina.

Hiperprolactinemia pituitaria. Aunque esta condición es la más frecuente, debido a la presencia de un tumor hipofisiario secretor de prolactina, otros tumores también pueden secretar prolactina (ej. enfermedad de Cushing, acromegalia). Los tumores hipofisarios constituyen aproximadamente el 10% de todos los tumores cerebrales y 60-70% de todos los tumores hipofisarios son prolactinomas. Estos últimos, se han dividido arbitrariamente, en macroadenomas (> 10 mm de diámetro) y microadenomas (< 10 mm). Las células del adenoma secretor de prolactina poseen receptores a dopamina que son similares funcionalmente a aquellos de los lactotrofos normales. El uso de la tomografía computarizada o de resonancia magnética nuclear, junto con los niveles circulantes de prolactina y la respuesta al estímulo, permite el diagnóstico de un adenoma productor de prolactina con alto grado de certeza (2, 24).

Drogas. Hay una gran variedad de agentes farmacológicos capaces de aumentar los valores circulantes de prolactina teniendo diferentes modos de acción: provocando depleción de las reservas tuberoinfundibulares de dopamina como la reserpina; bloqueo de la fijación al receptor de dopamina como fenotiacinas, tioxantenos, butirofenonas, benzaminas (metoclopramida); inhibición de la liberación de dopamina con el uso crónico de opiáceos como morfina, metadona y heroína; interferencia con la síntesis de dopamina como la alfa-metildopa; bloqueo en la fijación al receptor de histamina H₂ como la cimetidina; anticonceptivos orales que contienen estrógenos; bloqueadores de la vía del calcio como el verapamil; y por un mecanismo aún desconocido, los antidepresores tricíclicos como la imipramina.

Disfunción tiroidea. Niveles elevados de prolactina pueden existir en algunos pacientes con enfermedades tiroideas, particularmente en el hipotiroidismo. Se han supuesto varios mecanismos para explicar el fenómeno: la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) ha resultado en un poderoso estímulo para la liberación de prolactina y el hipotiroidismo puede disminuir la depuración renal de prolactina con lo cual secundariamente se presenta hiperprolactinemia. El tratamiento con terapia

sustitutiva, originará una resolución completa de la sintomatología y normalización de las concentraciones circulantes de prolactina.

Insuficiencia renal crónica. En la insuficiencia renal crónica, 20 a 30% de los pacientes tienen hiperprolactinemia, incrementándose a un 80% en pacientes que requieren hemodiálisis. Esta asociación se considera que depende de una disminución en la depuración renal de esta hormona.

Otros procesos patológicos. Tumores no hipofisarios (ej. el cáncer broncogénico y el hipernefrona) pueden producir prolactina. Algunas lesiones de pared torácica (ej. cicatrices de toracotomía, herpes zoster) y la sección transversal de la médula espinal, pueden activar el arco neural aferente de la lactación, con lo cual se estimula la liberación de prolactina por la hipófisis. Finalmente, se ha comprobado que algunos casos de pseudociesis, se acompañan de hiperprolactinemia (2, 11).

Manifestaciones Clínicas.

Casi todas las variedades de hiperprolactinemia se acompañan de galactorrea, irregularidades menstruales y manifestaciones hipoestrogénicas y así, la prolactina puede afectar indirectamente la densidad ósea. Así mismo, algunos de los procesos que causan hiperprolactinemia presentan manifestaciones clínicas particulares. Por ejemplo, manifestaciones sutiles de disfunción tiroidea en casos de hipotiroidismo primario, las lesiones neoplásicas hipotalámicas pueden producir cefalea o signos neurológicos de compresión a órganos vecinos (como defectos de campo visual si está afectado el quiasma óptico).

Galactorrea: es una lactación inapropiada en mujeres no puerperas y en hombres. En clínica, la leche puede identificarse por la presencia microscópica de glóbulos grasos en el examen de la secreción. La secreción láctea puede presentarse espontánea o solamente por expresión del pezón, unilateral o bilateral,

persistente o intermitente. Aunque la galactorrea no es un signo específico de hiperprolactinemia, aproximadamente el 70% de los casos de galactorrea, presentan hiperprolactinemia. Inversamente, la hiperprolactinemia no siempre se acompaña de galactorrea y en algunos de los casos que presentan discrepancia, puede deberse a la presencia de isoformas de prolactina en suero (2, 11).

Irregularidades menstruales: el efecto de la hiperprolactinemia sobre el ciclo menstrual varía desde la polimenorrea hasta la oligomenorrea y la amenorrea, aproximadamente, el 20 al 30% de los casos de amenorrea se acompañan de hiperprolactinemia crónica. Algunos estudios han demostrado una disminución de la producción de progesterona en presencia de valores altos de prolactina y una disminución de la unión de hormona luteinizante al cuerpo amarillo. Sin embargo, "in vivo", la hiperprolactinemia puede ejercer un efecto perjudicial sobre el desarrollo del folículo más que sobre el cuerpo lúteo ya formado. La oligomenorrea y amenorrea se han atribuido a una secreción acíclica de gonadotropinas y a los niveles aumentados de prolactina inducirían un incremento en la secreción de dopamina por las neuronas tuberoinfundibulares, lo cual en turno inhibe la liberación pulsátil de GnRH activando las β -endorfinas, lo que provoca una anovulación crónica (2, 11, 25).

Manifestaciones hipoestrógenicas: pacientes con amenorrea e hiperprolactinemia frecuentemente exhiben deficiencia de estrógenos, pero en algunos casos, cantidades substanciales de estrógenos están presentes a pesar de una historia de amenorrea-galactorrea. Los síntomas más frecuentes relacionados con el hipoestrógenismo son síntomas vasomotores, disminución del volumen de las mamas y atrofia vaginal.

Además, la hiperprolactinemia afecta la economía ósea. Estudios de cortes seccionados con absorciometría de fotón y tomografía computarizada de radio y columna vertebral, han revelado

que las pacientes con hiperprolactinemia presentan una densidad ósea disminuida. Esto está asociado con una pérdida de hueso trabecular mineral, comparado con el hueso cortical y se asemeja a la osteopenia que ocurre en la menopausia (osteoporosis tipo 1) (26, 27).

Valoración Diagnóstica.

Diagnóstico clínico.

Las determinaciones séricas seriadas de prolactina están indicadas en pacientes que se presentan con cualquiera de los signos o síntomas descritos. El diagnóstico de hiperprolactinemia se realiza cuando se encuentra una concentración basal sérica de prolactina mayor a 25 ng/ml cuando menos en dos días o mejor aún, en tres muestras basales tomadas a intervalos de 30 minutos en una misma mañana, con la paciente en ayunas y en reposo. Una historia clínica detallada puede descubrir el uso de agentes farmacológicos que ya señalamos como productores de hiperprolactinemia. Además de las manifestaciones clínicas de hiperprolactinemia, puede haber signos neurológicos relacionados con el efecto de masa que ejerce el tumor en expansión sobre estructuras vecinas. Hecho más importante, el crecimiento hacia arriba de un tumor hipofisiario puede afectar el nervio óptico, el quiasma o las vías ópticas. Los síntomas incluirán disminución de la agudeza visual, experimentada en forma de visión borrosa o disminuida. Los defectos más frecuentes del campo visual incluyen hemianopsia bitemporal, periférica o central, causada por lesión del quiasma, escotomas centrales a consecuencia de la invasión de un nervio óptico cuando se une con el quiasma y hemianopsia unilateral si está afectada una cintilla óptica. Aunque la cefalea por sí sola no es un signo específico, su presencia junto con galactorrea y alteración en la reproducción resulta muy significativa. El clínico deberá descartar otras entidades patológicas asociadas a hiperprolactinemia, mediante pruebas específicas como la medición de hormonas tiroideas

cuando se sospeche disfunción tiroidea (11).

Diagnóstico por imagen.

Los procesos patológicos originados en la región de la silla turca, como hemos mencionado, suelen manifestarse por alteraciones endócrinas, visuales o neurológicas. Entre los métodos de diagnóstico por imagen, usualmente utilizados, para detectar tumoración de la hipófisis, se encuentra la radiografía convencional, la tomografía computarizada y la imagen por resonancia magnética nuclear.

Con la radiografía simple de cráneo, el diagnóstico depende de cambios secundarios en las estructuras óseas, como aumento y erosión de la silla turca, adelgazamiento de la misma o contorno de doble fondo. Los aumentos de volumen de la silla turca también pueden observarse en otros estados hiperfuncionales de la hipófisis, como el hipergonadotropismo y el hipertiroidismo. Las demás anomalías son signos tardíos de una gran variedad de adenomas. Por lo tanto, se ha abandonado la radiografía simple de cráneo en favor de métodos radiográficos más sensibles.

La tomografía computarizada representa un medio de exploración poderoso, emite niveles bajos de radiación y brinda una imagen directa del tumor hipofisario con mucha especificidad y sensibilidad. La tomografía computarizada ha pasado a superar la mayor parte de las limitaciones que tienen los métodos radiográficos convencionales. Sistemáticamente, el examen de tomografía incluye lo que se denomina incremento de contraste, esto es, la inyección intravenosa de un material de contraste radiopaco que contiene yodo y que por vía sanguínea llega a la hipófisis. La base del empleo de material de contraste es la idea de que los tumores pueden estar más vascularizados que los tejidos vecinos y en términos radiográficos pueden hacerse más manifiestos en comparación con lo que los rodea. Los datos de tomografía computarizada asociados con adenomas hipofisarios son: 1) aumento

del contenido tisular o altura anormal de la glándula, 2) forma anormal de la misma, 3) hipodensidades dentro de la glándula al explorar con medio de contraste o sin él y 4) una mayor visualización y desplazamiento de la red capilar hipofisiaria secundaria. La resolución de la tomografía computarizada puede permitir detectar tumores tan pequeños como de 3 mm, si son hipodensos y posiblemente de 5 mm, si son isodensos. Como la probabilidad de existencia de un tumor hipofisiario por tomografía computarizada no guarda correlación con el nivel de prolactina sérica, está justificado efectuar este estudio en todos los casos de hiperprolactinemia no fisiológica.

Aplicada la técnica de resonancia magnética nuclear a la valoración de la hipófisis, cualquier imagen hipointensa o hiperintensa se considera anormal. Las ventajas de esta técnica en comparación con la tomografía computarizada, estriba en la imagen extraordinariamente buena que se obtiene en los planos sagital y axial de la anatomía y en la delineación fina de la relación estructural de la glándula. Además, la calidad de las imágenes tridimensionales permite una mejor valoración de la extensión extraselar de adenomas voluminosos. La resonancia magnética nuclear es adecuada para efectuar pruebas repetidas, ya que no emplea radiación ionizante, ni tiene otros efectos biológicos (11).

Manejo.

Con el fin de establecer racionalmente las bases del tratamiento médico, es necesario conocer no sólo los cambios fisiopatológicos que ocurren en los estados hiperprolactinémicos, sino también los objetivos del tratamiento. Estos objetivos son: eliminar la galactorrea, restablecer los ciclos ovulatorios y si así lo desea la paciente, favorecer el restablecimiento de su estado de fertilidad y detener o si es posible, disminuir el crecimiento progresivo tumoral, lo que permitirá prevenir tanto el

daño del tejido normal, como otro tipo de secuelas neurológicas.

El tratamiento de pacientes con hiperprolactinemia depende de la causa que provoque el síndrome.

Etiología no tumoral.

Cuando esto es debido a un hipotiroidismo primario, la hiperprolactinemia es rápidamente revertida por la terapia de reemplazo adecuada, en dosis progresivamente crecientes y valorando, cada cuatro a seis semanas, la evolución de las cifras séricas de prolactina, las cuales deberán volver a la normalidad en un máximo de 2 meses, después de haberse alcanzado un estado eutiroides.

El tratamiento de la hiperprolactinemia de origen farmacológico consiste en eliminar, si es posible, el agente causal y en caso de no disponer de medicaciones alternativas, deben valorarse los efectos de la hiperprolactinemia contra las consecuencias de interrumpir el tratamiento medicamentoso. La administración de bromocriptina puede ser considerada como una terapia adjunta para la hiperprolactinemia causada por drogas que no pueden ser discontinuadas (2, 11, 28).

Etiología tumoral.

1) Tratamiento médico.

Desde 1972, la BROMOCRIPTINA ha sido el agonista dopaminérgico más usado en el tratamiento de la hiperprolactinemia. La bromocriptina (2 bromo- α -ergocriptina) es un producto semisintético derivado de una familia de alcaloides del cornezuelo o ergopeptinas. El propio cornezuelo es el producto del hongo *Claviceps purpúrea*, que se desarrolla sobre granos comestibles, principalmente de centeno. A partir del cornezuelo de centeno, se obtienen con fines terapéuticos alcaloides naturales y a su vez, de éstos, se forman derivados amídicos y de aminoácidos del ácido lisérgico. La bromocriptina se obtiene a partir de la ergopeptina

con un átomo de bromo en el segundo carbono. Su fórmula química estructural es similar a la dopamina y a la apomorfin (11, 29).

Existen otros compuestos no derivados del ácido lisérgico, como la lisurida y el pergolide, que también poseen una potente actividad agonista dopaminérgica y que han sido utilizados como agentes terapéuticos en los estados hiperprolactinémicos (30, 31).

La bromocriptina actúa a nivel de los receptores D2, teniendo un efecto agonista dopaminérgico, que muestra gran afinidad para unirse a las membranas celulares de la hipófisis anterior y es un potente inhibidor tanto "in vivo" como "in vitro", de la liberación de prolactina. Después de una dosis oral de mesilato de bromocriptina, el 28% de la droga se absorbe y de este porcentaje, el 94% es metabolizado después del primer paso a través del hígado y eliminado con la bilis y las heces. Después de una sola dosis oral de 2.5 mg, las concentraciones del fármaco tienden a alcanzar el máximo en tres horas y van disminuyendo gradualmente con una semidesintegración de 3.3 horas, si bien se han demostrado niveles séricos hasta 36 horas después de la administración de la misma (11, 28). El grado de duración de la supresión está relacionado a la magnitud de los niveles de prolactina pretratamiento (2, 32).

La bromocriptina no está exenta de efectos adversos. Algunas reacciones indeseables de la bromocriptina se presentan al iniciar el tratamiento y otras parecen ser resultado de la administración prolongada. Inicialmente, la bromocriptina puede provocar náuseas, vómito, hipotensión postural, cefaleas y congestión nasal. Estos efectos secundarios son pasajeros y pueden disminuir administrando la medicación al tiempo de acostarse, utilizándose la dosis mínima requerida y proporcionándola junto con las comidas (11, 33).

La bromocriptina oral se ha recomendado administrarla en forma continua, a una dosis inicial de 1.25 mg cada 12 horas diariamente, incrementándose la dosis cada tres a cuatro días en 1.25 mg hasta

alcanzar una dosis que en términos generales varía entre 5 y 10 mg por día, distribuidas en 2 o 3 tomas con los alimentos y valorándose las concentraciones séricas de prolactina cada cuatro a seis semanas, hasta lograr que los niveles sean inferiores a 25 ng/ml, manteniendo la dosis mínima efectiva del fármaco (28).

Dentro del impacto del tratamiento con bromocriptina sobre el embarazo y el desarrollo fetal, se ha reportado una incidencia de 2.9% de malformaciones congénitas no específicas en embarazadas tratadas con bromocriptina, lo cual está dentro de los límites comparables a los de poblaciones no tratadas. La medicación, cruza la placenta y se ha demostrado que disminuye los valores séricos fetales de prolactina. Sin embargo, un análisis del curso de más de 2,000 embarazos en los cuales embriones y fetos de todas las edades de gestación fueron expuestos a la bromocriptina, no demostró un aumento en la incidencia de anomalías congénitas o de abortos espontáneos. No obstante, como regla general, el uso de cualquier fármaco en pacientes que intentan conseguir el embarazo deben ser evitados, para suprimir cualquier posibilidad de un efecto teratogénico en fetos humanos (11, 34, 35, 36).

En términos generales, más del 80% de las mujeres empiezan a menstruar regularmente en los 2 a 3 meses posteriores a haberse alcanzado una normoprolactinemia y la galactorrea, desaparece o disminuye considerablemente. Por otra parte, la inducción de la ovulación se puede realizar únicamente con bromocriptina con resultados positivos en 68 a 77% de los casos, presentándose altas tasas de embarazo, o bien, si se alcanzan cifras de normoprolactinemia y no se logra un embarazo, se puede usar desde citrato de clomifeno hasta menotropinas y aún agonistas de GnRH, en cualquiera de los múltiples esquemas utilizados para inducir la ovulación (28).

Es evidente, que la administración crónica de bromocriptina ocasiona una reducción de grado variable en el tamaño de muchos

prolactinomas. Al respecto, en un estudio multicéntrico realizado hace 5 años y que incluyó 35 pacientes con hiperprolactinemia secundaria a macroadenoma pituitario sin tratamiento previo, se observó que la bromocriptina indujo una reducción de más del 50% del tamaño del tumor en 46% de los pacientes, la reducción fue aproximadamente de 50% en un 18% de las pacientes y se observó una disminución de 10 a 25% en el tamaño, en el 36% restante de los pacientes. Sorprendentemente, dicha reducción en el tamaño tumoral fue evidente en 70% de los casos, tan solo 6 semanas después de haber iniciado el tratamiento, pero puede tardar en evidenciarse hasta 6 meses. Si bien se observó que una disminución en los niveles séricos de prolactina precedía cualquier cambio detectable en el tamaño de la tumoración, no se encontró ninguna correlación entre el grado de reducción tumoral y los niveles de prolactina (37).

Dentro de la literatura internacional, se han reportado estudios empleando la administración de bromocriptina en forma intermitente, es decir, restringiendo la administración de la droga a la fase folicular del ciclo menstrual, incluyendo el momento de la ovulación. Ello tiene su fundamento en el hecho demostrado por estudios "in vivo" en humanos, que si se consigue una reducción de los niveles de prolactina solamente durante la primera mitad del ciclo, se logra el pico ovulatorio de gonadotropinas y la segunda parte del ciclo prosigue en forma fisiológica normal, es decir, ocurre tanto una foliculogénesis normal como un funcionamiento adecuado del cuerpo lúteo, con el uso intermitente de bromocriptina (34, 35). Las ventajas de este esquema de tratamiento son variadas: reducir la frecuencia de presentación de los efectos colaterales indeseables, reducir la dosis total de la droga, disminuyendo el costo del tratamiento y suprime la posibilidad de un riesgo teratogénico.

Estudios recientes han reportado, no sólo que la bromocriptina se absorbe por vía vaginal, sino que los niveles séricos de

bromocriptina alcanzados, después de su administración son mayores que cuando se administra por vía oral, mostrando que la concentración máxima del medicamento se obtiene 7 horas después de su aplicación por vía vaginal, a diferencia de cuando éste se administra por vía oral, con una concentración sérica máxima que puede ser observada entre las 2 y 6 horas posteriores a su administración (38). Sin embargo, el decremento en los niveles séricos del medicamento, se observa más rápidamente en aquellas pacientes en quienes se administró por vía oral (6 a 8 horas posteriores a la toma), en tanto que cuando se administró por vía vaginal, la disminución con dichos niveles séricos ocurre 12 a 14 horas posteriores a la administración (39, 40). Por lo mismo, se ha sugerido que las dosis de bromocriptina necesarias para lograr normoprolactinemia, son menores cuando ésta se administra por vía vaginal, que cuando se hace por vía oral. De igual forma, demostraron que el tratamiento por vía vaginal redujo el tiempo de administración para alcanzar normoprolactinemia, hasta en 4 semanas (41).

La aplicación de la bromocriptina por vía vaginal es en forma continua, independientemente de la presencia o no de menstruación y se ha observado además, que no interfiere con la función espermática (41).

En la literatura se reporta una disminución de los efectos colaterales indeseables de la bromocriptina cuando se administra por vía vaginal (38, 39, 41, 42, 43). Por lo que la vía vaginal representa una vía alterna para la administración de bromocriptina en aquellas pacientes con severa intolerancia gástrica o efectos colaterales indeseables causados por la administración oral.

En años recientes se ha descrito la efectividad terapéutica del uso de bromocriptina por vía vaginal en dosis de 7.5 mg/día, en pacientes con macroadenoma y datos importantes de intolerancia gástrica que impedían ingerir regularmente el medicamento. Ocho

meses después de haber iniciado el tratamiento, los niveles séricos de prolactina permanecían normales y se había reducido el volumen tumoral en 50% (44). Así pues la vía vaginal puede ser una alternativa para la administración de bromocriptina, pero en la actualidad no se considera la vía de administración inicial (28).

Recientemente han aparecido reportes que describen nuevos agonistas dopaminérgicos de liberación prolongada con una clara efectividad terapéutica desde el punto de vista hormonal, visual, así como en la reducción del tamaño tumoral, con efectos adversos mínimos o ausentes.

Dichos preparados podemos dividirlos en dos grandes grupos de acuerdo a su vía de administración, dosis y frecuencia de administración: 1) el compuesto conocido como CV 205-502, es un preparado no derivado del ergot (octahidrobencol-g-quinolina) y se administra por vía oral una vez al día, en dosis que oscilan entre 0.075 y 0.150 mg/día; 2) el Parlodel SRO (slow-releasing oral) una nueva forma de bromocriptina oral de larga acción que se absorbe más lentamente y uniformemente por vía gastrointestinal debido a que su cápsula tiene propiedades osmóticas, se administra por vía oral una vez al día en dosis de 10 a 15 mg/día; 3) la presentación parenteral de bromocriptina, el Parlodel LAR (long-acting repeatable) se administra por vía intramuscular, 50 mg cada 21 a 28 días y esta presentación ha sido ampliamente estudiada (45, 46, 47).

No existe un consenso universal respecto a si deben tratarse médicamente todas las pacientes con hiperprolactinemia. Dado que el crecimiento de los prolactinomas es lento y que el porcentaje de tumores que crece bruscamente es relativamente pequeño, algunos autores han propuesto que no todas las pacientes con hiperprolactinemia deben ser tratadas sino que pueden ser sometidas a una observación cuidadosa y permanente que incluya una valoración periódica desde el punto de vista endocrinológico, oftalmológico y

radiológico (28).

2) Tratamiento Quirúrgico.

La remoción microquirúrgica transesfenoidal de los adenomas ha sido exitosa, pero la recurrencia es frecuente, particularmente de los macroadenomas (80% en 3 años). Por eso el manejo médico con el uso de agonistas dopaminérgicos tanto para micro como para macroadenomas, constituye la primera opción terapéutica y la mayor parte de los casos tienen una respuesta favorable. Generalmente, el tratamiento quirúrgico se confina a los macroadenomas. Si bien los casos de resistencia a la bromocriptina son raros, cuando se presentan deberá valorarse la conveniencia de recurrir al tratamiento quirúrgico. Otras de las indicaciones del tratamiento quirúrgico es cuando se presenta una afección visual moderada a severa, particularmente de curso agudo.

La extirpación transesfenoidal tiene una morbilidad y mortalidad relativamente bajas. Se menciona dentro de los resultados endocrinológicos la normalización de prolactina en un 55%, la regularización de los ciclos menstruales en un 53%, embarazos en un 40% y los resultados encontrados respecto a la repercusión visual, son altamente satisfactorios. Dentro de las complicaciones postoperatorias se mencionan: la resección incompleta del tumor, el hipopituitarismo, diabetes insípida y la fistula de líquido cefalorraquídeo. El seguimiento se realiza valorando campos visuales cada 4 a 6 meses y tomografía cada 8 a 12 meses.

Realmente, el tratamiento de macroadenomas representa un reto, por lo que debe individualizarse cada caso en particular y su manejo integral concierne a varias especialidades (28, 49).

Manejo en el Embarazo.

Aproximadamente el 80% de las mujeres hiperprolactinémicas logran el embarazo con el tratamiento de bromocriptina. El crecimiento del tumor durante el embarazo es raro en pacientes con microadenomas (2%) y el riesgo es mayor en casos de macroadenomas (15%). La presencia de dolor de cabeza y alteraciones visuales, son signos sugestivos de expansión del tumor y puede ocurrir en cualquier etapa del embarazo, por lo que es necesario la medición periódica de prolactina y el examen de campos visuales; sin embargo no embarazo y la resonancia magnética determinará con precisión la extensión y evolución del tumor. La vía quirúrgica es raramente requerida. La institución de la terapia con bromocriptina usualmente previene una mayor extensión e induce regresión tumoral. No hay conocimiento de secuelas del tratamiento de bromocriptina durante el embarazo en la madre o en el recién nacido y la alimentación al seno materno deberá valorarse de acuerdo a cada caso y aunque generalmente no se recomienda en casos de macroadenomas (2, 28).

OBJETIVOS.

El presente estudio fue diseñado para demostrar que el uso intermitente de bromocriptina oral es capaz de inducir una respuesta clínica y disminución en los niveles séricos de prolactina en un porcentaje similar al obtenido con bromocriptina oral continua, en pacientes con hiperprolactinemia de causa tumoral.

MATERIAL Y METODOS.

El período de estudio estuvo comprendido entre enero de 1991 y noviembre de 1993, realizándose en el departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Perinatología, en la ciudad de México.

Pacientes: se estudiaron 14 pacientes con edades entre 18 y 35 años, que acudieron a la consulta externa por esterilidad y/o infertilidad, con o sin alteraciones menstruales del tipo opso-amenorrea, acompañadas o no de galactorrea, en quienes se demostraron niveles elevados de prolactina sérica (> 30 ng/ml) en más de una ocasión y que cursaban además, con anovulación crónica documentada por niveles séricos de progesterona. Ninguna tuvo ingesta regular de medicamento que causan elevación de la prolactina en los últimos 6 meses, incluyendo los anticonceptivos orales o parenterales. Todas fueron eutiroides desde el punto de vista clínico y de laboratorio.

Las pacientes fueron divididas en dos grupos:

GRUPO A: Siete mujeres, quienes recibieron tratamiento con bromocriptina oral CONTINUA.

GRUPO B: Siete mujeres, quienes recibieron tratamiento con bromocriptina oral INTERMITENTE.

En cada caso se realizó una historia ginecobstétrica completa. En quienes fue posible (considerando el factor económico) se realizó además, una tomografía computarizada de cráneo. Se obtuvo en cada caso el consentimiento por escrito posterior a una explicación y el protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación del Instituto Nacional de Perinatología.

Diseño experimental: antes de iniciar el tratamiento, lo que constituyó el ciclo control, a cada una de las pacientes se le realizaron mediciones hormonales seriadas a lo largo del ciclo

menstrual. Entre el día 2-3 se determinó: FSH, LH, estradiol (E_2), progesterona, pruebas de función tiroidea, $17OHP_4$, testosterona (T) y prolactina seriada (tres determinaciones a intervalos de 30 minutos); entre el día 6-8 y 13-15: FSH, LH, E_2 y PRL (determinación única) y por último en el día 21-23: FSH, LH, progesterona y PRL (determinación única). Considerando el día 1 como el primer día de su último período menstrual. En las pacientes que cursaban con amenorrea, se les indujo la menstruación farmacológicamente.

Posteriormente, en los dos siguientes ciclos, 1 y 2 de tratamiento, las pacientes del grupo A recibieron bromocriptina en forma continua, es decir, todos los días, mientras que las pacientes del Grupo B recibieron la bromocriptina sólo en la fase folicular (del día 1 al 14avo) del ciclo menstrual. Realizándose las mediciones hormonales de igual manera que en el ciclo control, exceptuando las determinaciones del día 2-3 del ciclo.

El tratamiento para ambas modalidades de administración consistió en una dosis inicial de 2.5 a 5 mg repartidas en 2 o 3 tomas en 24 horas, incrementando la dosis en caso necesario cada 4 semanas hasta un máximo de 10 mg/día, intentando llevar a la paciente a niveles séricos aceptables de PRL (< 20 ng/ml).

Después de finalizado los dos ciclos de tratamiento, todas las pacientes continuaron recibiendo la bromocriptina de la misma manera y fueron seguidas con determinaciones de progesterona en día 21-23 del ciclo, hasta lograr el embarazo, o bien, si se alcanzaban cifras de normoprolactinemia y no se lograba el embarazo, se agregó un esquema para inducir ovulación.

Las muestras de sangre venosa se obtuvieron entre las 7:30 y 8:00 horas a.m., después de un ayuno nocturno de 10 a 12 horas. Las muestras fueron centrifugadas y el suero fue congelado a -20 °C antes de ser analizado. Todas las determinaciones hormonales se

realizaron en duplicado, usando estuches de radioinmunoanálisis disponibles comercialmente (Amersham International, Amersham UK). Los coeficientes de variación intransayo e interensayo para la prolactina fueron $< 5.1\%$ y $< 6.4\%$, respectivamente.

Análisis estadístico: los resultados fueron analizados mediante la prueba de Wilcoxon. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS.

En general, las mujeres del Grupo A tuvieron mayor edad, menor índice de masa corporal, menor tiempo de esterilidad, así como menores concentraciones basales de estradiol y progesterona, pero mayores niveles de prolactina sérica en comparación con las mujeres del Grupo B. No obstante, la única diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos fueron los niveles de prolactina ($p < 0.05$) TABLA 1.

En ambos grupos todas las pacientes tuvieron niveles séricos de gonadotropinas dentro de valores normales a lo largo del ciclo control. La mayoría de las pacientes fueron hipostrogénicas de acuerdo a los valores de estradiol determinados entre el día 2-3 del ciclo control, excepto en dos pacientes de cada grupo. Todas las mujeres tuvieron un nivel de progesterona < 4.0 ng/ml indicativo de anovulación.

Cuatro pacientes del Grupo A y seis pacientes del Grupo B presentaban alteraciones menstruales del tipo opso-amenorrea. Tres pacientes del Grupo A tenían galactorrea, con un promedio de 3.6 ± 5.4 (DE) años de evolución, mientras que en el Grupo B, cinco tenían galactorrea, con un promedio de 4.0 ± 1.8 años de evolución.

Dos pacientes del Grupo A y una del Grupo B tenían el antecedente de uno o más hijos vivos. En tres pacientes fue posible la realización de una tomografía computarizada, detectándose en un caso la presencia de un microadenoma hipofisario en el Grupo A.

En respuesta al tratamiento, se observó que la galactorrea presente en tres pacientes en el Grupo A y cinco pacientes en el Grupo B, desapareció en dos pacientes en el grupo A y en las cinco en el Grupo B, disminuyéndose considerablemente en una paciente del Grupo A. En tres pacientes del Grupo A y en cinco del Grupo B se regularizaron los ciclos menstruales, sólo en una paciente de cada

grupo persistieron ciclos de opsomenorrea.

En ninguno de los dos grupos se observaron cambios significativos (ni intra ni intergrupo) en respuesta al tratamiento, por lo que se refiere a las concentraciones séricas de LH, FSH o estradiol. Los niveles de progesterona en los días 21-23 del ciclo, aumentaron progresivamente en el ciclo 1 y 2 de tratamiento, en forma similar en ambos grupos y para el ciclo 2 de tratamiento, las concentraciones séricas oscilaron alrededor de 3.0 ng/ml; si bien en tres pacientes del Grupo A y en cinco pacientes del Grupo B, las concentraciones fueron ≥ 4.0 ng/ml. Figuras 1 y 2.

En el Grupo A seis de siete pacientes normalizaron sus niveles séricos de prolactina (< 20 ng/ml) a partir de la segunda semana de tratamiento, mismos que se mantuvieron en forma constante a lo largo de los dos ciclos de administración de la droga, con una $p < 0.05$ con respecto a los niveles basales.

Durante el tratamiento intermitente, se observó al finalizar el ciclo 2 que en todas las pacientes los niveles de prolactina disminuyeron a rangos normales durante la fase folicular, mostrando un decremento del 80% en relación a los niveles pretratamiento TABLA 2, mientras que al suspender la bromocriptina (días 21-23 del ciclo 1 y 2), una elevación moderada pero significativa ($p < 0.05$) en los niveles séricos de prolactina, lo cual no interfirió con la ovulación. TABLAS 3 y 4. Figuras 3 y 4.

Se lograron cinco embarazos, dos en el Grupo A, a los 8.5 meses en promedio después de haber iniciado el tratamiento y tres en el Grupo B a los 9.6 meses en promedio. En este último grupo, una paciente consiguió el embarazo posterior a la inducción de la ovulación con menotropinas más inseminación artificial con semen del esposo, lo cual se consideró necesario a pesar de haber alcanzado cifras de normoprolactinemia y haber tenido ciclos ovulatorios; embarazo gemelar que actualmente evoluciona en forma

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

satisfactoria. En los demás embarazos se suspendió el tratamiento en el momento del diagnóstico y se continuó únicamente con vigilancia de los niveles séricos de prolactina que se reportaron como normales para la edad gestacional, no requiriendo la administración de bromocriptina durante el embarazo. Tres de estos embarazos se resolvieron en el Instituto a través de la vía vaginal, obteniéndose recién nacidos sanos. Una paciente del Grupo A no continuó su control prenatal en el Instituto.

Tabla 1. CARACTERISTICAS CLINICAS Y CONCENTRACIONES
HORMONALES BASALES DE LAS PACIENTES (Promedio \pm DE)

Parámetros	GRUPO A (n = 7)	GRUPO B (n = 7)
Edad (años)	30.8 \pm 4.5	27.8 \pm 4.7
Peso (kg)	63.4 \pm 11.3	62.2 \pm 9.2
Talla (m)	1.55 \pm 0.08	1.51 \pm 0.05
Indice de masa corporal *	26.0 \pm 3.5	27.1 \pm 4.7
Tiempo de esterilidad (años)	3.1 \pm 2.0	4.5 \pm 2.5
LH (mIU/ml) **	5.9 \pm 4.5	7.6 \pm 5.1
FSH (mIU/ml) **	6.3 \pm 3.3	6.8 \pm 3.4
E ₂ (pg/ml) **	20.2 \pm 12.3	27.2 \pm 20.3
P ₄ (ng/ml) **	0.41 \pm 0.12	1.0 \pm 0.94
PRL (ng/ml) **	89.8 \pm 48.8	43.5 \pm 11.35 ***

* Indice de masa corporal = peso(kg) / talla(m)

** En el día 2-3 del ciclo control

*** p < 0.05

Tabla 2. RESULTADOS HORMONALES DE 14 PACIENTES CON
HIPERPROLACTINEMIA SIN TRATAMIENTO (Promedio \pm DE)

		LH	FSH	E ₂	P ₄	PRL
- GRUPO A						
Día	2-3	5.9 \pm 4.5	6.3 \pm 3.3	20.2 \pm 12.3		78.8 \pm 54.2
Día	6-8	5.6 \pm 3.7	5.8 \pm 2.8	41.9 \pm 34.7		89.8 \pm 48.8
Día	13-15	5.1 \pm 3.6	5.3 \pm 2.6	25.8 \pm 19.7		78.2 \pm 53.4
Día	21-23	5.6 \pm 4.0	5.6 \pm 2.5		0.4 \pm .12	72.8 \pm 43.1
- GRUPO B						
Día	2-3	7.6 \pm 5.1	6.8 \pm 3.4	27.2 \pm 20.3		49.8 \pm 21.0*
Día	6-8	6.1 \pm 2.9	5.5 \pm 2.7	67.0 \pm 48.7		43.5 \pm 11.3*
Día	13-15	7.4 \pm 3.1	6.4 \pm 2.6	40.1 \pm 21.4		50.4 \pm 27.6*
Día	21-23	7.0 \pm 2.8	6.5 \pm 2.0		1.0 \pm .94	49.4 \pm 19.8*

* p < 0.05

Tabla 3. RESULTADOS HORMONALES DE 7 PACIENTES BAJO

TRATAMIENTO CONTINUO CON BEC (Promedio \pm DE).

	LH	FSH	E ₂	P ₄	PRL
- Ciclo 1					
Día 6-8	6.3 \pm 1.9	7.3 \pm 3.1	20.0 \pm 10.7		19.0 \pm 13.5 *
Día 13-15	7.3 \pm 5.4	6.4 \pm 2.5	49.7 \pm 41.9		18.7 \pm 13.8 *
Día 21-23	6.0 \pm 2.2	6.6 \pm 3.9		1.7 \pm 2.4	16.8 \pm 14.3 *
- Ciclo 2					
Día 6-8	7.2 \pm 4.0	7.2 \pm 3.6	23.2 \pm 9.4		10.7 \pm 10.4 *
Día 13-15	6.9 \pm 3.5	6.1 \pm 3.4	46.5 \pm 33.6		11.0 \pm 9.5 *
Día 21-23	8.4 \pm 3.3	6.2 \pm 3.2		2.6 \pm 2.6 *	10.0 \pm 8.9 *

* p < 0.05

Tabla 4. RESULTADOS HORMONALES DE 7 PACIENTES BAJO

TRATAMIENTO INTERMITENTE CON BEC (Promedio \pm DE).

	LH	FSH	E ₂	P ₄	PRL
- Ciclo 1					
Día 6-8	5.3 \pm 2.9	5.9 \pm 3.0	30.0 \pm 14.8		18.2 \pm 13.4 *
Día 13-15	5.5 \pm 3.0	4.7 \pm 1.0	69.2 \pm 37.2		17.0 \pm 12.1 *
Día 21-23	6.0 \pm 3.7	5.2 \pm 1.9		1.8 \pm 1.0	25.4 \pm 12.4 *
- Ciclo 2					
Día 6-8	6.2 \pm 4.3	5.9 \pm 4.1	28.2 \pm 9.05		7.3 \pm 2.3 *
Día 13-15	6.1 \pm 2.8	6.5 \pm 2.7	69.0 \pm 36.2		8.0 \pm 3.6 *
Día 21-23	5.1 \pm 3.2	5.4 \pm 3.1		3.1 \pm 1.9 *	15.1 \pm 13.0 *

* p < 0.05

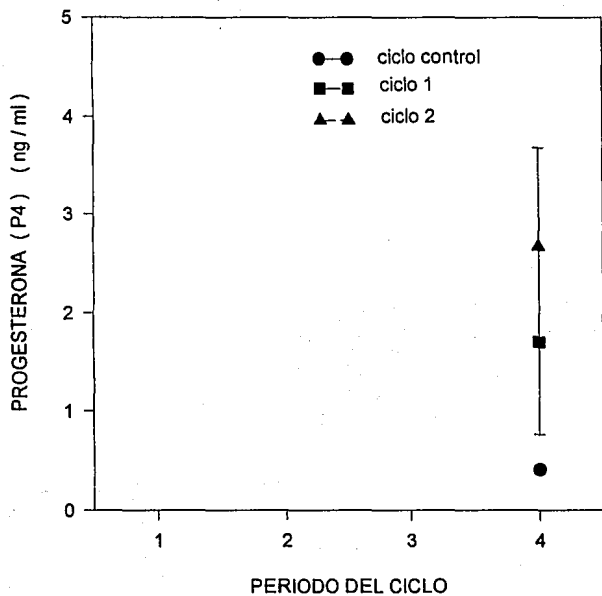


FIGURA 1. Comportamiento de los niveles séricos de Progesterona de las pacientes del Grupo A, durante el ciclo control y ciclos 1 y 2 de tratamiento. Periodo del ciclo: 1=día 2-3, 2=día 6-8, 3=día 13-15 y 4=día 21-23.

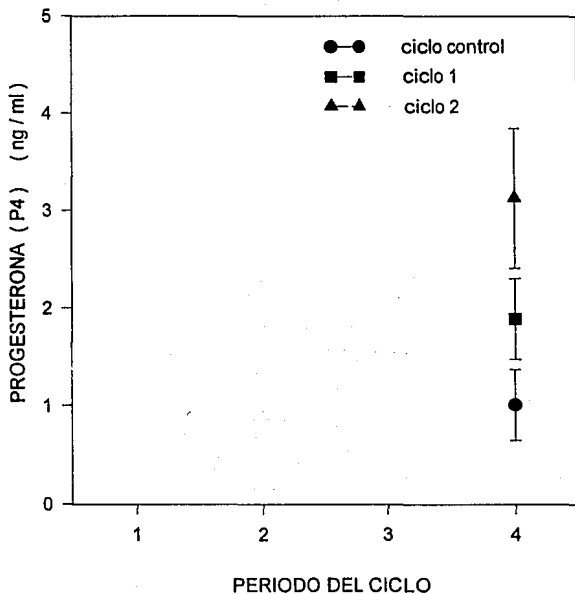


FIGURA 2. Comportamiento de los niveles séricos de Progesterona de las pacientes del Grupo B, durante el ciclo control y ciclos 1 y 2 de tratamiento. Periodo del ciclo: 1=día 2-3, 2=día 6-8, 3=día 13-15 y 4=día 21-23.

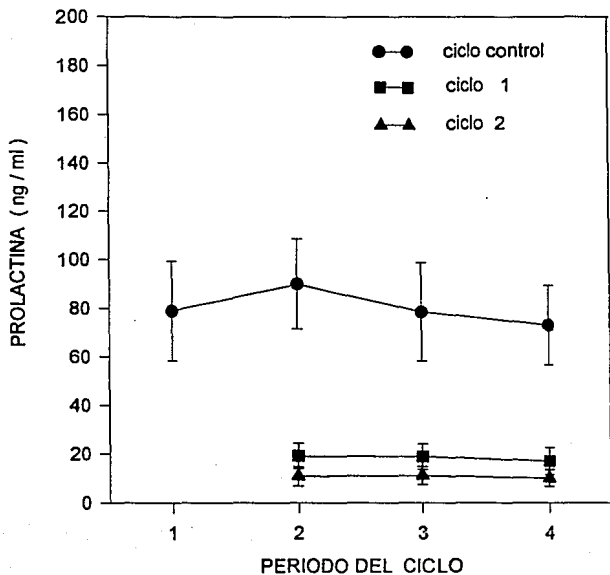


FIGURA 3. Comportamiento de los niveles séricos de Prolactina de las pacientes del Grupo A, durante el ciclo control y ciclos 1 y 2 de tratamiento. Período del ciclo: 1=día 2-3, 2=día 6-8, 3=día 13-15 y 4=día 21-23.

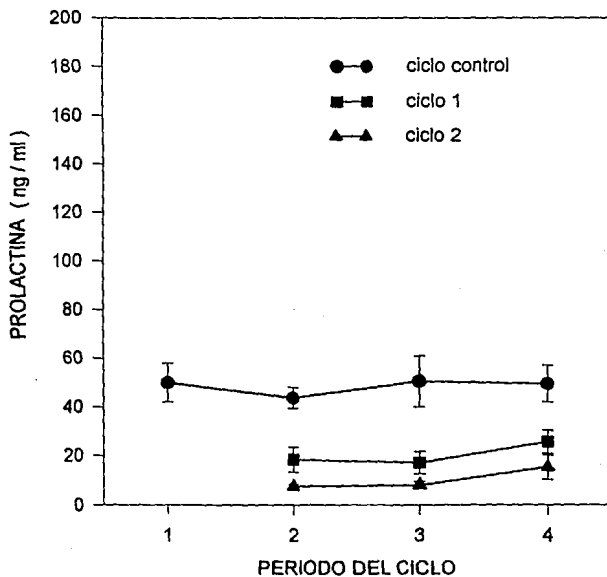


FIGURA 4. Comportamiento de los niveles séricos de Prolactina de las pacientes del Grupo B, durante el ciclo control y ciclos 1 y 2 de tratamiento. Periodo del ciclo: 1=día 2-3, 2=día 6-8, 3=día 13-15 y 4=día 21-23.

DISCUSION.

Los resultados obtenidos en el presente estudio indican que en mujeres con hiperprolactinemia secundaria a un prolactinoma, con la administración de bromocriptina en forma intermitente se induce una normalización en los niveles séricos de prolactina. Tanto en las mujeres que se sometieron a tratamiento con bromocriptina oral continua como las que recibieron la droga en forma intermitente, mostraron un porcentaje similar de decremento en los niveles séricos de prolactina, en la mayoría de los casos, presentando normoprolactinemia a partir de la segunda semana de tratamiento; aún en el día 21-23 del ciclo durante la suspensión de la administración de bromocriptina. Así mismo, se restauraron los ciclos ovulatorios en un porcentaje alto lográndose un total de cinco embarazos exitosos en esta pequeña serie de pacientes.

Estudios previos han reportado resultados similares a los nuestros. Polatti y colaboradores (35) demostraron que no es necesaria la administración de bromocriptina en forma continua, ya que restringiendo la administración de la droga a la primera fase del ciclo menstrual, incluyendo el momento de la ovulación, obtuvieron resultados equivalentes a los del tratamiento continuo. Observaron la inducción del pico de gonadotropinas a mitad del ciclo, que es suficiente para asegurar el curso normal de la fase lútea. Reportando que el único parámetro diferente de ambos tratamientos es que con la terapia intermitente hay una elevación discreta de los niveles de prolactina al suspender el medicamento durante la fase lútea, que no alcanzan niveles pretratamiento y sí se mantienen < 25.0 ng/ml. Estos autores concluyen que la hiperprolactinemia durante la fase lútea no fue necesariamente una barrera para el adecuado funcionamiento lúteo, como fue demostrado en nuestro estudio por las altas tasas de concepción y la alta proporción de embarazos exitosos, lo cual es consecuencia lógica de la elevación a niveles normales, de las concentraciones séricas de progesterona que observamos.

En la actualidad, el tratamiento de elección en pacientes con hiperprolactinemia secundaria a un prolactinoma, es la bromocriptina administrada en forma continua por vía oral. Sin embargo, este medicamento no está exento de efectos adversos, es necesaria su administración diaria en varias tomas, por tiempos prolongados, lo que en ocasiones origina que algunas pacientes no lleven el tratamiento en forma constante. Considerando estos aspectos, a nivel mundial, se ha introducido el uso de agonistas dopaminérgicos de liberación prolongada que además de ser efectivos, se administran en una sola dosis única diaria o cada 21 a 28 días, en caso de la administración parenteral; así mismo, la vía vaginal se ha planteado como una vía alterna para la administración de bromocriptina, en aquellas pacientes con severa intolerancia gástrica.

Sobre esta misma línea de investigación el presente estudio comprobó que el uso intermitente de bromocriptina oral es capaz de inducir una respuesta clínica y una disminución en los niveles séricos de prolactina en un porcentaje similar al obtenido con bromocriptina oral continua, en pacientes con hiperprolactinemia de cuasa tumoral.

Por lo anterior, creemos conveniente considerar el uso intermitente de bromocriptina oral como una opción en el modo de administración, efectiva en el tratamiento de las hiperprolactinemias, que permite una disminución de los efectos colaterales, una mayor aceptación y cumplimiento en el tratamiento, además, permite que la dosis total de la droga sea reducida, disminuyendo el costo del tratamiento y suprimiendo la posibilidad de un riesgo teratogénico.

BIBLIOGRAFIA.

1. Frantz AG.: Prolactin. N Engl J Med 1978;288:201-7.
2. Yen SSC.: "Prolactin in Human Reproduction". En:Yen SSC, Jaffe RB.:Reproductive Endocrinology. Third Edition. Saunders Co., Philadelphia,1991.357-88.
3. Haro LS, Lee DW, Singh RNP, BeeG, Lewis US.: Glycosylated Human Prolactin: Alterations in Glycosylation Pattern Modify Affinity for Lactogen Receptor and Values in Prolactin Radioimmunoassay. J Clin Endocrinol Metab. 1990;71:379-83.
4. Markoff E, Lee DW.:Glycosylated Prolactin is a mayor Circulating Variant in Human Serum. J Clin Endocrinol Metab 1987;65:1102-06.
5. Whitaker MD, Klee GG, Kao PC, Randall RV, Haser DW.:Demonstration of Biological Activity to Prolactin Molecular Weight Variants in Human Sera. J Clin Endocrinol Metab 1984;58:826-30.
6. Larrea F, Escorza A, Valero A, Hernández L, Cravioto MC.:Heterogeneity of Serum Prolactin Throughout the Menstrual Cycle and Pregnancy in Hyperprolactinemic Women with Normal Ovarian Function. J Clin Endocrinol Metab 1989;68:982-87.
7. Larrea F, Villanueva C, Cravioto MC, Escorza A, Del Real O.:Futher evidence that bib, big Prolactin is preferentially Secreted in women with Hyperprolactinemia and Normal Ovarian Function. Fertil Steril 1985;25-30.
8. Pellegrini S, Gunz G, Ronin C, Fenovillet E, Pyrat JP.:Polymorphism of Prolactin Secreted by Human Prolactinoma Cells:Immunological, Receptor Binding, and Biological Properties of the Glycosylated and Nonglycosylated Forms. Endocrinology 1988;122:2667-74.

9. Neil JD.: "Prolactin Secretion and its Control". En: Knobil E, Neil JD.: The Physiology of Reproduction. First Edition. Raven Press; New York, 1988.1379-89.
10. Speroff L.: "The breast". En: Speroff L, Glass RH, Kase NG.: Endocrinology and Infertility. Fourth Edition. William & Wilkins; Baltimore, 1989.247-74.
11. Katz E. Adashi EY.: "Transtornos hiperprolactinemicos". En: Actualización en Endocrinología de la Reproducción. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. Primera Edición. Interamericana; México, 1990.605-18.
12. Felig P, Baxter JD, Braedus AE, Frohmen LA.: Prolactin. J Clin Endocrinol Metab 1978;55:304-09.
13. Clifton DK, Aksel S, Bremner WJ, Steiner RA, Soules MR.: Statistical Evaluation of Coincident Prolactin and Luteinizing Hormone Pulses During the Normal Menstrual Cycle. J Clin Endocrinol Metab 1988;67:832-37.
14. Finlay ALR.: "Lactancia y Conducta Materna". En: Finlay ALR.: La Reproducción y el Feto. Primera Edición. El Manual Moderno; México, 1987.160-70.
15. Ehara Y, Siler T, Vandenberg G, Sinha YN, Yen SSC.: Circulating Prolactin Levels During the Menstrual Cycle: Episodic release and Diurnal Variation. Am J Obstet Gynecol 1973;117:962-67.
16. Cornejo J, y cols.: Participación del Sistema Dopaminérgico durante el Ciclo Menstrual. Ginec Obstet Mex 1990;58:481-86.
17. Vekemans M, Delvoe P, L ermite M, Rabyn C.: Serum Prolactin Levels during the Menstrual Cycle. J Clin Endocrinol Metab 1977;44:989-94.

18. Tyson JE, Friensen HG.: Factors influencing the Secretion of Human Prolactin and Growth Hormone in Menstrual and Gestational Women. Am J Obstet Gynecol 1973;166:377-82.

19. Boyd III AE, Sánchez-Franco F.: Changes in the Prolactin Response to Thyrotropin-releasing Hormone (TRH) during Menstrual Cycle of Normal Women. J Clin Endocrinol Metab 1977;44:985-91.

20. Ylikorkala O, Kauppila A.: The Effects on the Ovulatory Cycle of Metoclopramide induced increased Prolactin levels during Follicular Development. Fertil Steril 1981;35:588-93.

21. Kauppila A, Leinonen P, Vihko R, Ylostalo P.: Metoclopramide induced Hyperprolactinemia impairs Ovarian Follicle Maturation and Corpus Luteum function in Women. J Clin Endocrinol Metab 1982;54:955-62.

22. Jaffe RB, Yuen BH, Keye WR, Midgley AR.: Physiologic and Pathologic Prolites of Circulating Human Prolactin. Am J Obstet gynecol 1973;117:757-63.

23. Breckwoldt M, Peters F, Geisthovel F.: "Diagnostico de Infertilidad Femenina". En: Insler V, Lunenfeld B.: Infertilidad en el Hombre y en la Mujer. Primera Edición. Panamericana. Buenos Aires, 1988. 206-12.

24. Ayala AR.: "Criterio Diagnóstico en estados Hiperprolactinémicos". En: Temas Actuales de Ginecología y Obstetricia AMGO. Primera Edición. Publicidad de México. México, 1991: 271-73.

25. Adashi RE, et al.: Prolactin as an Inhibitor of Granulosa Cells Luteinization: Implications for Hyperprolactinemia associated Luteal Phase Dysfunction. Fertil Steril 1987;48:131-38.

26. Wardlow SL, Bilezikian JP.:Editorial:Hiperprolactinemia and Osteopenia. J Clin Endocrinol Metab 1992;75:690-92.

27. Schlechte J, Walkner L, Kathol L.: A Longitudinal Analysis of Premenopausal Bone Loss in Healthy Women and Women with Hyperprolactinemia. J Clin Ebdocrinol Metab 1992;75:698-703.

28. Parra A, Espinoza de los Monteros A.: 'Tratamiento Médico de los Estados Hiperprolactinemicos" En:Temas Actuales de Ginecologia y Obstetricia.AMGO. Primera Edición. Publicidad de México. México, 1991:280-88.

29. Kuret JA, Murard F.: "Adeohypophyseal Hormones and Related Substances". En:Goodman Gilman A, Rall W, Neis AS, Taylor P.:The Pharmacological Basis of Therapeutics.Oregon Press, New York, 1990:234-40.

30. Crosignani PG, et al.:Treatment of Hyperprolactinemia States with Different Drugs: a Study with Bromocriptine, Metergolina and Lisuride. Fertil Steril 1982;37:61-7.

31. Kletzky OA, et al.:Pergolide and Bromocriptine for the Treatment of Patients with Hyperprolactinemia. Am J Obstet Gynecol 1986;154:431-5.

32. Barbieri RL, et al .:Bromocriptine: Endocrine Pharmacology and Therapeutic Applications. Fertil Steril. 1983;36:727-41.

33. Soto-Albors CE, et al.:Medical Management of Hyperprolactinemia: a Lower Dose of bromocriptine may be Effective. Fertil Steril 1987;48;213-17.

34. Coelingh HJT.:Intermitent Bromocriptine Treatment for the induction of Ovulation in Hyperprolactinemic Patients. Fertil Steril 1979;31:267-72.

35. Polatti F, Balis PF, Ravagni-Probizer MF, Baruffini A, Cavalleri A.:Treatment of Hyperprolactinemic Amenorrhea by Intermittent Administration of Bromocriptine (CB 154). Am J Obstet Gynecol 1978;131:792-96.
36. Godo G.:Experience relating to Pregnancy, Lactation, and the Altered-weaning condition of Hyperprolactinemic Patient Treated with Bromocriptine.Fertil Steril 1989;51:529-34.
37. Molitch ME, Elton RL, Blacwell RE, Cadwell B, Chang RJ.:Bromocriptine as Primary Therapy of Prolactin Secreting Macroadenomas. Results of a Prospective Multicenter Study. J Clin Endocrinol Metab 1985;60:698-703.
38. Katz E, Weiss BE, Hassell A, Schran HF, Adashi EY.:Increased Circulating Levels of Bromocriptine after Vaginal Compared with Oral Administration. Fertil Steril 1991;55:882-84.
39. Kletzky OA, Vermesh MV.:Effectiveness of Vaginal Bromocriptine in treating Women with Hyperprolactinemia. Fertil Steril1989;51:269-72.
40. Vermesh M, Fossum OT, Kletzky OA.: Vaginal Bromocriptine: Pharmacology and Effect on Serum Prolactin in Normal Women.Obstet Gynecol 1988;72:693-98.
41. Ginsburg J, Hardiman P, Thomas M.:Vaginal Bromocriptine. Lancet 1991;338:1205-07.
42. Chenette E, Siegel M, Vermesh M, Kletzky OA.: Effect of Bromocriptine on Sperm Function In Vitro. Obstet Gynecol 1991;77:935-38.

43. Jasonni VM, Raffeli R, De March A, Frank G, Flamigni C.: Vaginal Bromocriptine in Hyperprolactinemic Patients and Puerperal Women. *Acta Obstet Gynecol Scand abstract* 1991;70:493-95.
44. Katz E, Horts F, Svhran S, Adashi EY.: Successful treatment of a Prolactin Producing Pituitary macroadenoma with Intravaginal Bromocriptine Mesylate: A novel Approach to Intolerance or oral Therapy. *Obstet Gynecol* 1989;73:517-19.
45. Hamburg R, West C, Brownell J, Jacobs HS.: A Double-blind Study comparing a New non-ergot, long-acting dopamine agonist, CV 205-502, with Bromocriptine in Women with Hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;32:565-71.
46. Weingrill CO, Mussio W, Morales CR, Portes E, Castro RC.: Long-acting oral bromocriptine (Parlodel SRO) in the treatment of Hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1992;57:331-35.
47. Lengyel AMJ, Mussio W, Imamura P, Vieira JG, Lancranjan I.: Long-acting injectable Bromocriptine (Parlodel LAR) in the Chronic Treatment of Prolactin-Secreting macroadenomas. *Fertil Steril* 1993;59:980-87.
48. Brue T, Lancranjan I, Louvet JP, Dewailly D, Roger P.: A long-acting repeatable form of Bromocriptine as long-term treatment of prolactin-secreting macroadenomas: a Multicenter Study. *Fertil Steril* 1992;57:74-80.
49. Loyo M, Guinto G, Del Valle R, Revilla F.: Tratamiento Quirúrgico de los Estados Hiperprolactinémicos. En: *Temas Actuales de Ginecología y Obstetricia*. AMGO. Primera Edición. Publicidad de México. México 1991.289-95.