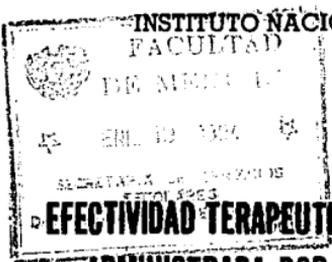


11217  
107  
2ej

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**



**EFFECTIVIDAD TERAPEUTICA DE LA BROMOCRIPTINA (BEC)  
ADMINISTRADA POR VIA VAGINAL EN PACIENTES  
CON HIPERPROLACTINEMIA**

*[Signature]*  
**DR. SAMUEL KARCHMER K.**  
DIRECTOR GENERAL  
PROFESOR TITULAR

*[Signature]*  
**DR. JESUS PEREZ SEGURA**  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA Y  
EDUCACION PROFESIONAL

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
**P R E S E N T A :**  
**DR. JOSE OBEID LAYON**

Tutor: Dr. Adalberto Parra Covarrubias



MEXICO 1993



**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.

---

# CONTENIDO

	página
<b>INTRODUCCION</b>	3
<b>PROLACTINA</b>	5
<b>Aspectos Fisiológicos</b>	5
<i>Estructura molecular</i>	6
<i>Biosíntesis</i>	7
<i>Acciones biológicas</i>	8
<i>Ontogenia</i>	9
<i>Mecanismos de inhibición y estimulación de su secreción</i>	11
<b>Condiciones Patológicas</b>	13
<i>Clasificación de las hiperprolactinemias</i>	13
<i>Epidemiología</i>	14
<i>Comportamiento clínico de las hiperprolactinemias</i>	15
<b>BROMOCRIPTINA</b>	16
<b>Historia</b>	16
<b>Estructura química</b>	17
<b>Farmacología y farmacodinamia</b>	18
<b>Efectos colaterales</b>	19
<i>Directos (mucosa gástrica)</i>	19
<i>Indirectos (Sistema Nervioso Central)</i>	20
<i>Otros</i>	20
<b>VIAS DE ADMINISTRACION Y PREPARADOS</b>	21
Oral	21
Intramuscular	21
Vaginal	22
<b>OBJETIVOS</b>	24
<b>MATERIAL Y METODOS</b>	25
<b>RESULTADOS</b>	28
<b>DISCUSION</b>	33
<b>RESUMEN</b>	36
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	38
<b>TABLAS</b>	42

---

## INTRODUCCION

Desde principios de la década de los años setenta se ha venido utilizando la bromocriptina (BEC) por vía oral para el tratamiento de la hiperprolactinemia secundaria a adenomas hipofisarios. Sin embargo, en un gran porcentaje de las pacientes que son sometidas a este tratamiento (10 a 20%) se ha visto que presentan intolerancia a dicho fármaco. Básicamente los efectos secundarios indeseables descritos son congestión nasal, cefalea, náusea, vómito y aún sangrado de tubo digestivo alto. Además de éstos, en la literatura se han reportado casos de infarto agudo del miocardio, complicaciones cardiovasculares, tales como hipertensión y edema agudo de pulmón; neumonitis intersticial, y aún, esquizofrenia del tipo de la psicosis, principalmente en el puerperio.

Considerando estos efectos colaterales indeseables, que en ocasiones impiden que la paciente tome regularmente el tratamiento por vía oral, diferentes grupos de investigadores a nivel mundial, han buscado disminuir los mismos, bien sea modificando la cubierta y el vehículo, o bien, cambiando la vía de administración, aplicándola por vía intramuscular en preparaciones de liberación prolongada.

Algunos otros autores han administrado la BEC por vía vaginal con resultados exitosos e incluso, se han buscado nuevos compuestos no derivados de las ergolínicas, tales como el CV205 502, mismo que ha demostrado efectividad y tolerancia adecuada para las pacientes con hiperprolactinemia; sin embargo, su costo es aún elevado.

El presente estudio propone comparar la respuesta clínica a la administración de BEC vaginal, en comparación con la respuesta obtenida y ya demostrada de la administración del medicamento por vía oral, para lo cual se estudiaron dos grupos de 8 pacientes cada uno, administrando al primer grupo la BEC oral reportando la respuesta clínica, así como los niveles séricos de prolactina (PRL) y en el segundo grupo se administró BEC por vía vaginal observando tanto la respuesta clínica, como las concentraciones de PRL.

---

La finalidad del presente estudio es plantear la posibilidad de una vía alterna para la administración de la bromocriptina, en aquellas pacientes con severa intolerancia gástrica o efectos colaterales indeseables causados por el medicamento administrado por vía oral y que impiden el seguimiento correcto de su administración oral.

---

## PROLACTINA

La prolactina fué descubierta en 1928, como una sustancia lactogénica 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 radioinmunoensayo 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).

### Aspectos Fisiológicos

Durante las 24 horas la prolactina es liberada en forma pulsátil con una frecuencia y amplitud determinada, siendo su liberación nocturna cuantitativamente superior a la diurna. La depuración metabólica de la prolactina en humanos, está correlacionada significativamente con el área de la superficie corporal, con un promedio de 40 a 45 ml/min/m<sup>2</sup>, siendo la tasa de secreción diaria de prolactina aproximadamente 350mg (2,3).

Las elevaciones en las concentraciones séricas de prolactina en asociación con el sueño, pueden demostrarse fácilmente iniciándose entre 60 y 90 minutos después del comienzo. 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 mismo registrados encefalográficamente. En términos generales, se producen de seis a ocho descargas episódicas de prolactina durante un período de ocho horas de sueño (1-3).

En relación con la ingesta de alimento y a la composición del mismo, se ha observado una liberación acentuada y aguda, tanto de prolactina como de cortisol, posterior a la ingesta de alimentos fundamentalmente ricos en proteínas. Esta respuesta no se ve afectada cuando se

---

bloquean previamente los receptores de los sistemas colinérgico y opioide con atropina y naloxona, respectivamente (1).

Existen otras condiciones que inducen aumentos en las concentraciones séricas de PRL, tales como estímulos de estrés que incluyen la venopunción, el ejercicio físico, el estrés emocional o quirúrgico, la hipoglucemia y la anestesia general, tanto en hombres como en mujeres. Las relaciones sexuales estimulan la liberación de prolactina en forma significativa, especialmente cuando la mujer experimenta el orgasmo, no así en el hombre (2,3). El comportamiento de la prolactina durante el ciclo menstrual es controversial. Existen reportes que describen la ausencia de cambios significativos en las cifras basales diarias de prolactina durante todo el ciclo (3). Sin embargo, otros autores han demostrado un aumento en los valores de esta hormona en la etapa preovulatoria o en la fase lútea (5). Robin 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).

### *Estructura Molecular*

El peso molecular (23,510 daltons) y la carga de la prolactina son similares a los de la hormona de crecimiento y estas similitudes habían obstaculizado hasta poco tiempo atrás el aislamiento y purificación de la prolactina. Como esta hormona se presenta en la pituitaria humana en pequeñas cantidades, se requirieron hasta 1,000 glándulas humanas para recuperar apenas 40 mg de dicha hormona. El polipéptido contiene 198 aminoácidos, no tiene partes de carbohidratos adheridos, pero posee tres puentes disulfuro internos; aproximadamente la mitad de la molécula tiene una estructura hemicoloidal. La estructura descrita, es la que se conoce como prolactina biológicamente activa. Además, se han descrito tres formas estructurales, tanto en el

---

plasma sanguíneo materno, como en la pituitaria. Estas son conocidas como: *pequeña prolactina* con un peso molecular de 22,000 daltons, que tiene una alta afinidad con su receptor y una alta bioactividad; *gran prolactina* con un peso molecular de 50,000 daltons, que posiblemente consiste en un dímero de la molécula de prolactina; *gran gran prolactina* con un peso molecular de 100,000 daltons; y la *prolactina glicosilada* con un peso molecular de 25,000 daltons (1,4).

Estas tres últimas fórmulas moleculares son biológicamente inactivas y presentan grados variables de inmunorreactividad cruzada en la valoración de la prolactina mediante el radioinmunoensayo. De hecho, esto podría explicar algunos de los casos en los cuales la hiperprolactinemia no va acompañada de galactorrea, ni trastornos menstruales (5).

### *Biosíntesis*

Las células lactotropas constituyen entre el 20 y 30% de la población celular de la adenohipófisis excepto durante el embarazo y la lactancia, puesto que su número aumenta hacia el tercer mes del embarazo y entre las semanas quinta y octava, aparece un incremento en el nivel de prolactina sérica materna. Mediante técnicas citoquímicas, de inmunofluorescencia y ultraestructurales, se demostró en la rat, que las células que contienen prolactina poseen retículo endoplasmático rugoso y grandes gránulos redondos. Estas células lactotropas están bien diferenciadas en el tercer mes de embarazo y se incrementan en número y tamaño hacia el final de la gestación. Secundario a este aumento en el tamaño celular también se informó un incremento simultáneo de un 33% en el peso de la glándula hipofisiaria (1).

---

### *Acciones Biológicas*

La función principal de la prolactina en el ser humano es la estimulación de la glándula mamaria para la producción de leche. Sin embargo, en animales de experimentación se han demostrado efectos mamotrópicos, y otros efectos, aún psicológicos o conductuales (1).

Durante el embarazo, la prolactina es hipersecretada por la hipófisis y los niveles en sangre materna se incrementan linealmente desde el inicio de la gestación hasta el término de la misma. Bajo el estímulo combinado de la prolactina, estrógenos y progesterona, se obtiene un desarrollo adecuado de la mama, con la eventual formación de leche en los acini mamarios. La hidrocortisona y la insulina parecen tener también un papel importante en dicho proceso. El lactógeno placentario o somatomedina, probablemente suma su efecto con el de la prolactina hipofisiaria, aunque dicho proceso es hasta la fecha controversial (1-4).

Posterior al parto, se presenta un decremento importante en los estrógenos y progesterona circulantes, causados principalmente por la expulsión de la placenta y se dice que esta privación hormonal favorece la presentación de la lactancia. Los estrógenos tienen un efecto sinérgico en cuanto a la diferenciación y estimulación de la glándula mamaria, pero tienen un efecto antagónico, ya que inhiben la secreción de leche (1,2,4).

En cuanto al efecto mamotrópico, aún existe controversia, debido a que se presentan casos con hiperprolactinemias notables, principalmente en hombres, en quienes no se denota un incremento en el volumen mamario (1).

---

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 (4,5).

Con respecto a los cambios conductuales, los mismos sólo se han demostrado en animales de experimentación, principalmente aves, en las que se notaron tanto efectos "maternales" (mismos que inhiben o bloquean la respuesta sexual) o bien, previo a la gestación, se encontró que la elevación de prolactina estimulaba la respuesta sexual en el ave hembra. En la mujer, si bien se ha corroborado el incremento de prolactina posterior al orgasmo, aún no se demuestra un efecto psicológico relacionado directamente con los incrementos de prolactina (1).

### *Ontogenia*

Aubert y colaboradores, han demostrado que la glándula pituitaria del feto humano, es capaz de sintetizar, almacenar y secretar prolactina después de la semana 12 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 en niños, hacia el final de la primera semana de vida postnatal (4,5).

Hacia la pubertad en las niñas, los niveles séricos promedio de prolactina, se incrementan significativamente hasta alcanzar las concentraciones de una mujer adulta; sin embargo, tal cambio en las concentraciones séricas de prolactina en los

---

niños no ocurre como en ellas, y los niveles promedios de prolactina en hombres adultos, permanece generalmente más bajo que en las mujeres. Las concentraciones de prolactina permanecen sin cambios posteriores hasta la menopausia y después de ella (5).

La prolactina sérica materna, comienza a elevarse en el primer trimestre del embarazo y presenta un incremento lineal progresivo, hasta de 10 veces la concentración en mujeres no embarazadas, hacia el final del embarazo. El incremento de la concentración de prolactina esta probablemente relacionada 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 (1-5).

Las concentraciones de prolactina en el líquido amniótico, son paralelas a la concentración sérica materna hasta la decima semana del embarazo, aumenta notoriamente hasta la semana 20 y posteriormente disminuye, siendo esta prolactina de origen decidual (1,4).

La secreción de prolactina en el período prenatal inmediato, sigue un patrón multifásico notable, que no ha sido demostrado en pacientes sometidas a una cesárea electiva: La concentración de prolactina se eleva continuamente durante el embarazo, declina previamente al trabajo de parto activo, alcanzando un nadir aproximadamente dos horas antes de la expulsión del producto. Justo antes e inmediatamente después del parto, hay una elevación de prolactina, alcanzando un máximo a las dos horas postparto. Esta liberación de prolactina multifásica, 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 (3-6).

---

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 dos a tres meses después del parto, los niveles basales maternos alcanzan hasta 40 a 50 ng/ml y tres a cuatro meses postparto, los niveles basales regresan a cifras normales (menor a 25 ng/ml) (3,6).

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, que alcanza el hipotálamo provocando una respuesta del sistema neuronal que controla la liberación de oxitocina y prolactina (3-6).

### *Mecanismos de inhibición y estimulación de su secreción*

En la especie humana, las células lactotropas hipofisarias están crónicamente inhibidas para liberar sus gránulos secretorios por señales transmitidas a través del sistema portal hipofisario. Los factores inhibidores de la prolactina, incluyen básicamente la dopamina y ciertos pequeños péptidos, entre los que destaca el ácido gama-amino-butírico (GABA). Farmacológicamente, la liberación de hormonas puede ser inhibida en forma aguda, por agonistas dopaminérgicos, como la apomorfina y la bromocriptina y bajo la influencia crónica de estos agentes, es posible que se pueda inhibir también su síntesis. La regulación de prolactina es única, en ciertos aspectos, ya que dicha hormona puede inhibir su propia liberación (retroinhibición de sus coras) al promover la de los factores inhibidores de prolactina,

---

los que tentativamente han sido identificados básicamente como dopamina en algunas especies, incluyendo al humano (4).

También se han identificado factores liberadores de prolactina. Estos incluyen, la hormona liberadora de tirotrópina (TRH), estrógenos, serotonina, histamina, acetilcolina, opiáceos y ciertos pequeños péptidos como la angiotensina II y el péptido vasointestinal activo (4-6). Si bien la TRH induce un incremento de la prolactina, no ha sido posible aún establecer, si tiene un papel importante en su regulación fisiológica normal.

Por otra parte, en la mujer no embarazada, la estimulación estrogénica aguda causa un incremento en la secreción de prolactina. Otros factores que estimulan la secreción de PRL incluyen la estimulación mamaria, drogas fenotiazínicas, benzodiazepinas, reserpina, amfetaminas, opiáceos, butirofenonas, alfa metil dopa, antidepressivos tricíclicos e inhibidores de los receptores  $H_2$ . El hipotiroidismo primario, con un aumento asociado de TRH y el consecuente incremento en la Hormona Estimulante del Tiroides (TSH) sérica, es una etiología rápidamente corregible de la hiperprolactinemia (6).

Como ya se ha mencionado anteriormente, el embarazo provoca un incremento progresivo en el nivel sérico de prolactina materna. Durante el primer trimestre, se han detectado niveles séricos de  $\leq 50$  ng/ml. El aumento continúa conforme progresa el embarazo y alcanza un nivel máximo de 200 a 400 ng/ml en el momento del parto(5-6). La hipófisis materna y no la fetal, ni la PRL de origen placentario, es la fuente más probable de prolactina sérica materna, ya que embarazadas hipofisectomizadas tienen bajos niveles séricos de esta hormona. Durante la lactancia, los niveles séricos de prolactina aumentan con la succión del pezón; sin

---

embargo, el grado de incremento disminuye a medida que continúa la lactancia. En la madre que no amamanta, el nivel sérico de PRL vuelve a límites normales en tres semanas (6).

### Condiciones patológicas

La mayoría de las hiperprolactinemias son secundarias a tumores hipofisarios, aunque en algunos casos, no se puede corroborar el diagnóstico. Los tumores de la glándula hipófisis anterior, que secretan prolactina reciben el nombre de prolactinomas y pueden ser microadenomas o macroadenomas secretores de prolactina, dependiendo de su tamaño (menores o mayores de 10 mm de diámetro) (4).

### *Clasificación de las hiperprolactinemias*

En el pasado, la clasificación de los tumores pituitarios está basada en la presencia o ausencia de capacidad secretora y utilizaba la identificación por microscopio óptico de estos tumores, para distinguir entre adenomas cromóforos, basófilos y eosinófilos. Este tipo de diagnóstico se vuelve difícil, cuando se obtienen muestras biopsias de las capas superficiales del tumor, cuando éstas tienen zonas de hemorragia o necrosis, o hubieran sido alteradas por la compresión quirúrgica, congelamiento, coagulación o anterior irradiación. Además, los gránulos secretorios pueden sufrir una rápida autólisis, haciendo aún más difícil el diagnóstico microscópico (4).

Tabla I

## CONDICIONES ASOCIADAS CON HIPERPROLACTINEMIA

Causas Farmacológicas	Causas Patológicas
<b>Agentes Antidopaminérgicos</b> <i>Fenotiazinas, haloperidol, metoclopramida, pimozina, domperidone, sulpiride.</i>	<b>Lesión Hipotálamo-hipófisis</b> <i>Gliomas, quistes, radioterapia, sección del tallo hipofisario, craneofaringeomas, etc.</i>
<b>Bloqueadores de la Recaptura de Dopamina</b> <i>Nomifensina.</i>	<b>Trastornos Funcionales Hipotálamo-hipofisarios</b> <i>Pseudocushing, enfermedad de Cushing, Acromegalia, Tumores secretores mixtos, Prolactinoma.</i>
<b>Depletors de Dopamina</b> <i>Reserpina, alfa metil dopa, inhibidores de MAO.</i>	<b>Hipotiroidismo</b>
<b>Inhibidores de Recambio de Dopamina</b> <i>Opioides.</i>	<b>Insuficiencia Renal Crónica</b>
<b>Estimulantes Serotoninérgicos</b> <i>Amfetaminas, alucinógenos.</i>	<b>Producción Ectópica</b> <i>Hipernefroma, Cáncer Broncogénico</i>
<b>Antagonistas Receptores H<sub>2</sub></b> <i>Cimetidina.</i>	<b>Patología Torácica</b> <i>Cirugía, Traumas, Herpes Zoster</i>
<b>Terapia Estrogénica</b>	
<b>Anestesia</b>	

Yen y cols (2) clasifican a las hiperprolactinemias dividiendo a las mismas en dos grandes grupos: Aquellas de causas farmacológicas y aquellas de causas patológicas (tabla I).

### Epidemiología

En la actualidad se ha informado que los prolactinomas son los tumores pituitarios funcionales diagnosticados con mayor frecuencia y representan hasta un 40 a 45% de todas las neoplasias hipofisarias. La incidencia de adenomas secretores de prolactina puede ser mayor de lo que anteriormente se presumía, ya que diferentes series de autopsias demostraron que la frecuencia del hallazgo de adenomas hipofisarios no diagnosticados en vida, variaba entre el 9 al 27%. De ellos, el 41% fueron considerados prolactinosecretantes (4).

---

La incidencia actual de adenomas hipofisarios (7.1 en 100,000 mujeres) se ha incrementado debido a que actualmente se cuenta con una mejor metodología diagnóstica (4).

### *Comportamiento clínico de las hiperprolactinemias*

En los adenomas secretores de prolactina, las manifestaciones de la hiperprolactinemia típicamente observadas en la mujer incluyen infertilidad, amenorrea y galactorrea (7).

Otras manifestaciones de estos tumores pituitarios dependerán de los distintos grados de crecimiento que pueden: 1) causar un efecto de masa ocupativa y por lo tanto dar manifestaciones craneohipertensivas o de lesión de estructuras nerviosas cercanas. El efecto de la lesión ocupante que más comúnmente se asocia con los prolactinomas es la compresión del quiasma óptico, que puede provocar cefalea frontal, palidez de la papila, edema de papila, parálisis muscular extraocular, menor agudeza visual y la clásica alteración del campo visual de hemianopsia bitemporal y desde luego en su forma más severa, puede llevar a la ceguera irreversible. Además, son posibles las parálisis de los nervios craneales, con frecuencia oculomotoras, o el compromiso de la zona hipotalámica (4). 2) alterar la producción de otras hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis, provocando deficiencias de grado variable (7).

---

## BROMOCRIPTINA

La Bromocriptina (2-bromo-alfa-ergocriptina, BEC), es un derivado alcaloide semisintético del ergot y un potente estimulador de los receptores de dopamina. Constituye la droga más utilizada en el tratamiento de las mujeres con hiperprolactinemia, ya que normaliza la secreción de PRL y restaura la función gonadal en la mayoría de las pacientes (hasta un 90%) (7,8). Su efecto puede ser explicado por su capacidad para estimular los receptores D<sub>2</sub> dopaminérgicos, aunque el fármaco no es específico para los mismos; actúa, además, como un antagonista de los receptores D<sub>1</sub>, alfa 1 adrenerreceptores y receptores serotoninérgicos. Ambos, la dopamina y la BEC inhiben la transcripción del gen PRL reduciendo el acúmulo de RNA de la misma (8), efecto que ha sido demostrado en cultivos de células hipofisarias .

### Historia

El cornezuelo de centeno, se conoce hacia el año 600 a.C., siendo descrito como un parásito venenoso del grano, que ocasionó muertes durante siglos.

Hacia 1582, Lonicer (9) describe al cornezuelo como "hierba obstétrica", misma que posterior a su ingesta ocasionaba "Dolores en la matriz"; sin embargo, las comadronas y parteras lo utilizaban mucho antes de que lo describiera la profesión médica. El primer médico que lo empleo fué Desgranges (9) , pero no publicó sus observaciones sino hasta 1818; posteriormente, su uso se difundió en Estados Unidos. Sin embargo, en Europa no existía aún la confianza para su utilización, ya que se incrementó el número de productos nacidos muertos posterior a la administración de la droga. Debido al aumento en dichas muertes, Hosack en Europa, limitó el uso del cornezuelo para la hemorragia postparto.

Fué en 1906 cuando por primera vez se aisló el elemento activo del cornezuelo, por Barger, Carr y Dale, nombrando al mismo ergotonina y que actualmente se sabe que contenía

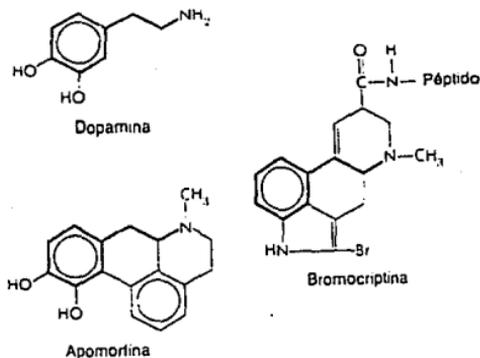
*ergocorina, ergocristina, alfa-ergocriptina y beta-ergocriptina.* En 1920, Sioll obtiene el primer derivado puro del cornezuco, al que nombró ergotamina y en 1978, Rutschmann y Stadler logran obtener por hidrólisis de la ergonovina, distintos compuestos entre los cuales destaca la ergopeptina y como derivado de la misma se desarrolla la BEC (9).

Como se ha descrito, la finalidad de la utilización de los derivados del cornezuco desde su inicio, fue orientada hacia la obstetricia; sin embargo, actualmente su administración esta destinada tanto en patología ginecoobstétrica, como ósea y neurológica. En el aspecto ginecológico la BEC ha demostrado su eficacia en el tratamiento de las hiperprolactinemias.

### Estructura química

A partir del cornezuco 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 BEC se obtiene a partir de la ergopeptina con un átomo de bromo en el segundo carbono.

Su fórmula estructural es similar a la dopamina y a la Apomorfina como se muestra en la figura 1.



---

## Farmacología y farmacodinamia

La BEC es un fármaco que se absorbe rápidamente por vía gástrica, y estudios recientes han demostrado que si dicho medicamento se administra con los alimentos (y no en estado de ayuno), los efectos cardiovasculares son menores, la biodisponibilidad del fármaco aumenta considerablemente (en un 20% aproximadamente), el tiempo promedio para la absorción del 50% de la dosis administrada aumenta de 1.06 hrs (ayuno) a 3.2 hrs (comida), conservando su potencia para disminuir los niveles séricos de PRL hasta por 36 hrs. después de su administración (10).

Por otra parte, si bien es cierto que la BEC se absorbe por vía gástrica, sólo lo hace en un 28% y de esta fracción, 94% se metaboliza durante su primer paso por el hígado (9,10).

## Efectos colaterales

Los efectos colaterales indeseables de la BEC ocurren con frecuencia tanto al inicio del tratamiento como durante el mismo. Se ha estimado que la incidencia de efectos colaterales durante las primeras semanas se presenta hasta en el 69% de los casos y la suspensión de la terapia por intolerancia al mismo, llega a ser hasta de un 10% (11).

Dichos efectos colaterales son ocasionados por dos mecanismos principales: a) irritación directa sobre la mucosa gástrica y b) por acción sistémica que involucra efectos sobre Sistema Nervioso Central.

### *Directos (mucosa gástrica)*

Los efectos ocasionados por acción directa, como fenómeno irritativo de la mucosa gástrica son principalmente náusea hasta en el 38-45% de las pacientes y vómito en el 7 a 12 % y se presentan en relación directa con la dosis administrada. También se

---

ha reportado la presencia de constipación, aunque en un porcentaje menor, del 5 al 7%. En cuanto a dichos efectos se refiere, no existe diferencia estadística significativa entre la administración de BEC y pergolide. Lógicamente dichos efectos disminuyen en intensidad y frecuencia si se cambia la vía de administración.

### *Indirectos (Sistema Nervioso Central)*

De los efectos colaterales sistémicos reportados, sin duda alguna, las consecuencias sobre Sistema Nervioso Central son de suma importancia, ya que las pacientes que los presentan suspenden el tratamiento en forma inmediata. La cefalea es la manifestación clínica más frecuente y se presenta hasta en un 15 a 20% de las pacientes, principalmente, cuando la droga alcanza sus máximos niveles (2 hrs post-administración) (12). En ocasiones, dicha cefalea se ha asociado con la presencia de Enfermedad Vasculat Cerebral. A pesar de que algunas series reportan que no existen cambios en la presión sanguínea (11), existen otros reportes que demuestran elevaciones significativas de la misma, principalmente, cuando el fármaco es administrado en el puerperio con la finalidad de inhibir la lactancia, siendo la toma del medicamento el único fenómeno asociado con la hipertensión; este efecto colateral puede ocasionar desde cefalea intensa, hasta manifestaciones neurológicas tales como las convulsiones o bien, síncope (12,13).

### *Otros*

Se han descrito, además, efectos sobre el aparato cardiovascular con secuelas graves, tales como infarto agudo del miocardio (14). Existen también reportes, poco comunes, de pacientes que han recibido tratamiento con BEC y han presentado manifestaciones

---

psiquiátricas, principalmente del tipo de la esquizofrenia paranoide,  
fundamentalmente en el postparto (15).

---

## VIAS DE ADMINISTRACION Y PREPARADOS

Hasta el momento, la BEC ha demostrado efectividad terapéutica para el manejo de las hiperprolactinemias, tiene un costo accesible y su vida media es más prolongada en comparación con otros derivados del ergol, tales como la lisurida y el pergolide. Sin embargo, debido a los efectos colaterales que presenta, se ha establecido una búsqueda incansante, tanto en el cambio de vía de administración como en la formulación de nuevos medicamentos que demuestren la misma o mayor efectividad, pero con menos efectos colaterales.

### Oral

La dosis recomendada por vía oral para el tratamiento de las hiperprolactinemias varía de 5 a 15 mg/día (7). Se recomienda incrementar paulatinamente la dosis iniciando con 1.25 mg/día, durante tres a cuatro días, posteriormente incrementar a 2.5mg/día y así sucesivamente, hasta lograr la dosis mencionada previamente. Como ya se mencionó, su absorción es del 28% aproximadamente y las máximas concentraciones se alcanzan en un lapso de 60 a 90 minutos, si bien se han demostrado niveles séricos hasta 36 hrs después de la administración de la misma (10).

### Intramuscular

Recientemente se desarrolló el D,L-polinctido-co-glicolido-glucosa (Parlodel LAR), demostrando alta efectividad, buena tolerancia a la aplicación y disminuyendo durante un período de 28 días los niveles de PRL.

La dosis administrada es de 50 a 100 mg/mensual, intramuscular profunda. Las ventajas que esta vía de administración ofrece son básicamente una mejor tolerabilidad por disminución de efectos colaterales indeseables (principalmente por acción directa) en un incremento de la

---

efectividad del medicamento, siendo utilizado en pacientes tanto con micro como con macroadenomas (16).

## Vaginal

Como se mencionó en el inciso previo, la preparación de Parlodel LAR evita los efectos gastrointestinales que son tan frecuentes en el tratamiento por vía oral. Desafortunadamente el costo del preparado es poco accesible y además no puede ser autoadministrado. Estudios recientes han demostrado que la BEC en la preparación oral en tabletas de 2.5 mg es absorbida adecuadamente por vía vaginal (17); igualmente, se ha demostrado una mejor tolerabilidad en aquellas pacientes en quienes el tratamiento por vía oral no pudo concluir debido a la presencia de efectos colaterales.

Ginsburg y cols (18) realizaron un estudio en 31 pacientes en quienes se administró BEC vaginal, encontrando niveles máximos 4 horas posterior a la aplicación de la misma con una dosis única de 2.5 mg. y la PRL disminuyó significativamente en un 33% de las pacientes. De igual forma, demostraron que el tratamiento por vía vaginal redujo el tiempo de administración para alcanzar normoprolactinemia, hasta en 4 semanas. Los efectos colaterales que se presentaron fueron en la minoría de los casos, náusea leve, constipación y en menos del 10% irritación local en vagina, secundaria a la aplicación del medicamento. En dicho estudio se confirmó que la tableta no se absorbe por vía rectal (18).

La aplicación de la BEC por vía vaginal es en forma continua, independientemente de la presencia o no de menstruación, y sin interferir en la función espermática (19).

Así como se ha intentado cambiar la vía de administración de la BEC y a su vez mejorar la biodisponibilidad, también se ha intentado encontrar otro medicamento que demuestre la misma efectividad con la máxima disminución de efectos colaterales. Gracias a esta

---

búsqueda: incesante. en la actualidad se cuenta con dos alternativas más para el manejo de la hiperprolactinemia: 1) la administración vaginal, como fue mencionado y el CV-205-502, que aunque no está disponible en nuestro país, ha demostrado efectividad igual o mayor a la BEC con un costo más accesible que el Parlodel LAR (8).

---

## OBJETIVOS

Nuestros objetivos principales fueron demostrar que la administración de BEC por vía vaginal disminuye los efectos colaterales que el fármaco ocasiona por vía oral al tener contacto directo con la mucosa gástrica, así como otros efectos ocasionados por acción directa sobre el sistema nervioso central, confirmando la efectividad terapéutica del medicamento administrado por vía vaginal, al evitar el primer paso metabólico por el hígado.

---

## MATERIAL Y METODOS

La recolección de datos se realizó en el periodo comprendido entre julio de 1991 y julio de 1992, en el Instituto Nacional de Perinatología en la ciudad de México. El estudio de casos, fue replicativo, prospectivo, longitudinal, experimental, cerrado y analítico.

Se estudiaron un total de 16 mujeres con edades entre 18 y 35 años de edad, que acudieron a la consulta externa por alteraciones menstruales del tipo opso-amenorrea, acompañadas de galactorrea, en quienes se demostró niveles elevados de prolactina sérica ( $> 40$  ng/ml) en más de una ocasión, sin alteraciones de los campos visuales y en algunas de las cuales fue posible el diagnóstico de microadenoma hipofisario por tomografía axial computarizada; que no estuvieran embarazadas o recibiendo tratamiento hormonal alguno y eutiroides, desde el punto de vista clínico y de laboratorio.

Fueron excluidas del estudio las pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión, o bien aquellas que voluntariamente decidieron abandonar el estudio.

Las 16 pacientes fueron divididas en dos grupos, de acuerdo a la vía de administración que utilizaron:

### Grupo A

Considerado como grupo control y formado originalmente por 8 mujeres en quienes se administró BEC por vía oral. Dos pacientes decidieron voluntariamente abandonar el estudio, quedando sólo 6 mujeres en este grupo.

### Grupo B

Considerado como grupo problema y formado por 8 mujeres en quienes se administró BEC por vía vaginal.

---

En cada paciente se consideraron los parámetros mencionados a continuación:

Edad, fertilidad, antecedentes ginecoobstétricos (menarquia, ritmo, inicio de vida sexual activa, métodos de anticoncepción utilizados en los 6 meses previos al estudio, la fecha de última regla, así como las características de la misma); la presencia o no de dispareunia. En quienes fue posible (considerando el factor económico) se realizó además tomografía axial computada.

Se obtuvo en cada caso el consentimiento por escrito posterior a una explicación cuidadosa de la naturaleza y objetivo del estudio.

### **Protocolo Experimental**

Antes de iniciar el tratamiento, a cada una de las pacientes se le tomaron tres muestras de sangre venosa a intervalos de 30 minutos entre las 8:00 y 9:00 am, después de un ayuno nocturno de 10 a 12 hrs para realizar la determinación de los niveles de PRL. En una de las muestras basales de cada paciente se realizó además una determinación de perfil tiroideo. Las muestras de sangre venosa para la determinación de PRL se tomaron cada dos semanas, durante las 10 semanas, que duró el estudio con la administración de la BEC, tanto para el grupo de estudio de BEC oral (Grupo A), como para el grupo de BEC vaginal (Grupo B).

El tratamiento para ambas vías de administración consistió en una dosis inicial de 2.5 mg/día por 4 días y posteriormente, se ajustó la dosis, cada dos semanas hasta un máximo de 10mg/día repartida en dos o tres tomas orales o bien, en una o dos aplicaciones vaginales, intentando llevar a la paciente a niveles séricos aceptables de PRL (< 20 ng/ml).

Todas las determinaciones hormonales se realizaron en duplicado y se permitió una variación en el mismo, igual o inferior al 10%; cuando esto no fue así, se repitió el análisis de la(s) muestra(s). El radioinmunoanálisis se realizó, con los estuches disponibles

---

comercialmente (Amersham International, Amersham UK), y los coeficientes de variación intra e interensayo fueron  $\leq 5.1\%$  y  $\leq 6.4\%$ , respectivamente.

Antes de la administración de la BEC por vía vaginal, se realizó especuloscopia, con la finalidad de descartar lesiones ulcerativas en vagina y cérvix. Cuando se encontraron datos sugestivos de infección cervicovaginal, se solicitaron cultivos del mismo y se dió tratamiento específico, previo a la administración de BEC vaginal.

Dado el número reducido y no comparable de pacientes en cada grupo, se decidió no usar ningún método estadístico para su análisis, realizando éste en base descriptiva.

---

## RESULTADOS

De las 6 mujeres en el Grupo A, a las 8 semanas de tratamiento, una de ellas desarrolló severos síntomas de intolerancia (cefalea, náusea y vómito) por lo que fue transferida al Grupo B; quedando el Grupo A con un total de 5 pacientes y el Grupo B con 9 pacientes.

### Datos Clínicos

#### *Grupo A (Tabla II).*

Las edades de las pacientes oscilaron entre 27 y 36 años. Tres pacientes cursaban con esterilidad secundaria (No:1,2,5) de más de dos años y dos pacientes cursaban con esterilidad primaria (No:3,4) de más de 3 años. Tres de ellas cursaban con ciclos de opsomenorrea (No:3,4,5) y dos pacientes eran normorregladas (No:1,2). Las cinco pacientes presentaron galactorrea con un tiempo de evolución variable entre 6 meses y 3 años. En ninguna de ellas se indujo la menstruación farmacológicamente. Dos pacientes presentaban dispareunia ocasional (No:1,5), una de las cuales cursó con endometriosis (No:5) por lo que recibió tratamiento con Ladogal 6 meses, mismo que suspendió 6 meses previos a su ingreso al presente estudio. En una de las pacientes (No:1) se diagnóstico mediante Tomografía Axial Computada la presencia de un macroadenoma hipofisario (11 x 13mm, con destrucción de la cara posterior de la silla turca) y se le realizó campimetría, misma que se reportó normal. Ninguna de las pacientes refirió alteraciones de los campos visuales. En respuesta al tratamiento, la galactorrea desapareció en las cinco pacientes y de las tres pacientes con opsomenorrea, una presentó ciclos ovulatorios (No. 4, progesterona 5.6 ng/ml el día 19 del ciclo) y la otra (No:5) se embarazó a la décima semana de tratamiento con 5mg/día de BEC y se decidió suspender el tratamiento para continuar únicamente con vigilancia de los niveles séricos de PRL, mismos que se han reportado normales para la edad gestacional y su embarazo hasta el momento ha sido normoevolutivo.

### *Grupo B (Tabla III).*

Las edades de las pacientes oscilaron entre 26 y 36 años. Ocho pacientes cursaban con esterilidad primaria cuyo tiempo de evolución varió entre 2 y 11 años y; una paciente (No:3) cursaba con esterilidad secundaria de un año de evolución. Cinco de ellas (No:4-8) cursaban con ciclos de opsomenorrea y cuatro pacientes (No:1-3,9) eran normorregladas y ocho pacientes (No:1-3,5-9) presentaron galactorrea con un tiempo de evolución variable entre 6 meses y 6 años. En ninguna de ellas se indujo la menstruación farmacológicamente. Seis pacientes (1,3-6,8) presentaban dispareunia ocasional. En cuatro pacientes (No:2,6-8) se realizó Tomografía Axial Computada demostrando la presencia de microadenoma hipofisario (<10mm). Ninguna de las pacientes refirió alteraciones de los campos visuales. Previo al inicio del tratamiento, a todas las pacientes se les realizó especuloscopia, reportada como normal en todos los casos. Una de ellas (No:8) presentó prurito vaginal desde el inicio del tratamiento, descartándose en la misma la presencia de ulceraciones vaginales o cervicales; posteriormente, 10 semanas después del inicio del tratamiento se reinterrugó a la paciente intencionalmente, ya que sus niveles séricos de PRL no descendieron y refirió que no se aplicó el medicamento debido a la sintomatología. En respuesta al tratamiento, la galactorrea desapareció en las ocho pacientes que presentaban dicha alteración y de las cinco pacientes con opsomenorrea, una tuvo ciclos ovulatorios (progesterona 17.0 ng/ml en el día 20 del ciclo), tres de ellas se embarazaron y en la otra no se pudo evaluar porque suspendió el tratamiento. De las cuatro pacientes en las que se diagnosticó embarazo, dos de ellas (No:3,7) durante el tratamiento, a las 6 y 8 semanas, respectivamente; se cambió la vía de administración de la BEC vaginal a oral, y en dos de ellas (No:4,5) posterior a la suspensión del mismo, a los tres meses en la paciente No. 4 y a las dos semanas en la paciente No. 5; en la paciente no 4 se dieron además estimuladores de la ovulación (clomifeno, hasta 150mg del 5º al 9º día del ciclo menstrual). Hasta el momento, los cuatro embarazos

---

son normoevolutivos y en cada una de las pacientes se continúan haciendo determinaciones mensuales de los niveles séricos de PRL, con cifras normales para la edad gestacional.

### Niveles Séricos de Prolactina Pretratamiento y Postratamiento (Tabla IV)

#### *Grupo A*

El nivel máximo de PRL sérica, pretratamiento lo presentó la paciente No. 1 con cifras de 135/155/145 ng/ml, quien cursó con macroadenoma diagnosticado por Tomografía Axial Computada, y a partir de la segunda semana de tratamiento con BEC oral, sus niveles séricos de PRL mostraron un decremento del 54 % y para la décima semana post-tratamiento, sus niveles de PRL se reportan dentro de la normalidad (<20ng/ml). El nivel mínimo de PRL pretratamiento fué el reportado en la paciente No. 2 con cifras de 45/55/49 ng/ml, correspondiendo la mediana a la paciente No. 4 con cifras de 85/70/90 ng/ml. En cuatro pacientes (No.2-5), los niveles séricos de PRL se normalizaron a partir de la segunda semana de tratamiento. En la paciente No. 5, se diagnosticó embarazo hacia la décima semana de tratamiento, mismo que hasta el momento es normoevolutivo y con cifras de PRL normales para la edad gestacional.

Las dosis administradas de BEC oral fueron variables, iniciando en todos los casos con 2.5 mg/día e incrementándose la misma de acuerdo a la respuesta mostrada en los niveles séricos de PRL, habiendo llegado a utilizar hasta 10 mg/día en la paciente No. 1 y hasta 5mg/día en el resto de las pacientes (No.2-5).

#### *Grupo B*

El nivel máximo de PRL pretratamiento, lo presentó la paciente No. 6 con valores de 175/175/175 ng/ml, y a partir de la segunda semana de tratamiento con BEC vaginal,

---

se evidenció una disminución considerable de las cifras de PRL hasta de un 75% menores con respecto a las cifras pretratamiento; en esta paciente fue necesaria una dosis máxima de 10 mg/día de BEC. El nivel mínimo de PRL se reportó en la paciente No. 5 con cifras de 44/39/40 ng/ml, en quien se reportó normoprolactinemia a partir de la segunda semana de tratamiento, con una dosis continua de 2.5mg/día de BEC y dos semanas después de haber concluido el tratamiento, se diagnosticó embarazo (la paciente continúa con vigilancia de los niveles séricos de PRL). La mediana corresponde a la paciente No. 4 con 54/63/54 ng/ml, mismos que después de 4 semanas de tratamiento, se normalizaron reportándose en 6/6/6 ng/ml, habiendo utilizado una dosis máxima de 5mg/día de BEC; en esta paciente se iniciaron estimuladores de la ovulación posterior a la normalización de sus cifras de PRL y al tercer ciclo, se logró un embarazo que hasta el momento ha permanecido con niveles séricos de PRL normales para la edad gestacional. Consideramos que hubo respuesta adecuada al manejo en 8 de las pacientes (No 1-7,9) y que una de ellas no respondió al tratamiento (No. 8), sin embargo, se reinterrogó a la paciente refiriendo no haberse administrado el medicamento en forma regular. La dosis máxima de BEC fue de 10mg/día y se utilizó en la paciente No. 6, misma que a pesar de persistir con niveles anormales de PRL a las 10 semanas de tratamiento, tiende a normalizar los mismos, siendo su último reporte de 34/32/34 ng/ml. En las pacientes 3 y 7, se diagnosticó embarazo a la 8va y 10ª semana de tratamiento, respectivamente, correspondiendo sus niveles de PRL de control a 140 y 55 ng/ml (normal para la edad gestacional), para cada una de las pacientes.

### Efectos colaterales (Tabla V)

#### *Grupo A*

Se presentó náusea en todos los casos, cefalea de moderada a intensa en cuatro de las pacientes (No. 2-5), en dos de las cuales se disminuyó la dosis con la finalidad de

---

disminuir la intensidad de la misma. Se presentaron ambos efectos colaterales en los casos 3,4 y 5. Una de las pacientes, que originalmente se incluyó en este grupo, se transfirió al Grupo B, debido a que presentaba vómito y cefalea no tolerables. En ninguna de las pacientes de este grupo se presentaron otros efectos colaterales.

### *Grupo B*

Se presentó prurito vaginal en dos casos (No. 3,8), sin impedir la aplicación del medicamento, realizándose especuloscopia, sin encontrar alteraciones irritativas secundarias a la aplicación de la BEC vaginal y náusea leve en 2 pacientes (No. 2,4). Cefalea intensa dos horas post-aplicación en una de las pacientes (No. 7), desde el inicio del tratamiento, requiriendo de la ingesta de analgésicos del tipo del ácido acetil salicílico, con remisión de la sintomatología. Todas las pacientes concluyeron el tratamiento, sin reportar otros efectos colaterales y en ninguna de las pacientes se presentaron vaginosis y/o alteraciones cervicales (ulceraciones).

---

## DISCUSION

Los resultados obtenidos en esta pequeña serie de pacientes indican que la bromocriptina administrada por vía vaginal se absorbe adecuadamente, e induce una respuesta terapéutica satisfactoria en mujeres con hiperprolactinemia secundaria a un prolactinoma. En las pacientes que se sometieron a tratamiento con BEC oral y en las que la recibieron por vía vaginal, los niveles séricos de PRL mostraron un decremento importante, llegando, en la mayoría de los casos, a la normoprolactinemia en un periodo máximo de 10 semanas. Incluso en aquellas pacientes en las que se demostró, o bien un macroadenoma hipofisario, o bien niveles de PRL por arriba de 150 ng/ml, la tendencia a la normalización de estas cifras, se observó a partir de la segunda semana de tratamiento, usando ambas vías de administración. La tolerancia a la administración del medicamento por ambas vías fué diferente, a pesar del pequeño número de pacientes estudiadas: en el Grupo A, las cinco pacientes tuvieron cefalea o náusea, generalmente de intensidad moderada o severa; en tanto que en el Grupo B, cuatro pacientes no tuvieron efectos colaterales indeseables, dos manifestaron una leve náusea, una más cefalea intensa y en dos más hubo prurito vaginal, que en un caso obligó a suspender el tratamiento. Lo anterior sugiere una relativa mejor tolerancia al fármaco administrado por vía vaginal y que dichos efectos se presentan tanto por irritación local, como por su efecto a nivel del SNC.

En la literatura se reporta, no sólo que la bromocriptina se absorbe por vía vaginal, sino que los niveles séricos de BEC alcanzados, después de la administración de la misma son mayores que cuando se administra por vía oral, mostrando que la concentración máxima del medicamento se obtiene 7 hrs 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 las 6 hrs posteriores a la toma (20). 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 hrs posteriores a la toma), en tanto que cuando se administra por vía vaginal, la disminución en dichos niveles séricos ocurre 12 a 14hrs posteriores a la administración (21). Por lo mismo se ha sugerido

---

que las dosis de BEC necesarias para lograr normoprolactinemia, son menores cuando ésta se administra por vía vaginal, que cuando se hace por vía oral. En este estudio, la dosis óptima de BEC fue similar en ambos grupos, requiriendo del incremento de la misma, independientemente de la vía de administración; para alcanzar su máximo efecto terapéutico.

Katz y cols (23), reportan un caso de una paciente de 37 años con diagnóstico de macroadenoma hipofisiario y niveles séricos máximos de PRL de 310.5 ng/ml, tratado inicialmente con BEC oral y posteriormente con BEC vaginal (2.5mg/día), con resultados satisfactorios. En esta serie pequeña, se reportan 2 pacientes con niveles séricos de PRL mayores a 150 ng/ml, quienes fueron tratadas con BEC vaginal, con respuesta adecuada al manejo. Además, se diagnosticó un embarazo en el Grupo A, durante el tratamiento y cuatro en el Grupo B: dos de ellos durante el tratamiento y dos posterior al mismo; el primero en forma espontánea dos semanas posteriores a la suspensión de la BEC, y el segundo tres meses después de la suspensión del medicamento, habiendo utilizado tres ciclos de citrato de clomifeno.

En la literatura se reporta una disminución de los efectos colaterales indeseables de la BEC cuando se administra por vía vaginal (18-22), lo cual pudo observarse en esta serie pequeña de pacientes, como ya se mencionó previamente, siendo en la mayoría de los casos tolerables, ameritando suspender el tratamiento sólo en un caso. Existen reportes de complicaciones serias secundarias al manejo con BEC oral, tales como pneumonitis intersticial, infarto agudo al miocardio, exacerbaciones psicóticas en el puerperio (14,15), y las más comunes, tales como mareo, náusea, vómito, cefalea, congestión nasal y constipación (11-13), sin embargo, en esta serie de pacientes, los efectos secundarios que se presentaron, fueron tolerados y se presentó únicamente náusea y cefalea en la vía oral, e irritación vaginal en el segundo grupo de estudio.

En conclusión, nuestros resultados muestran que la BEC administrada por vía vaginal, ofrece una tolerancia adecuada y una respuesta satisfactoria en las pacientes con hiperprolactinemia,

---

secundaria a un prolactinoma. La efectividad terapéutica de la BEC vaginal, se evidencia a partir de la segunda semana de tratamiento y en ninguna de las pacientes se demostraron alteraciones patológicas (leucorrea, ulceraciones vaginales y/o cervicales), secundarias a la aplicación del medicamento por dicha vía.

Por lo anterior, creemos conveniente considerar a la BEC vaginal como una vía de administración alterna, segura y efectiva en el tratamiento de las hiperprolactinemias, principalmente en aquellas pacientes que presenten intolerancia al fármaco por vía oral, sin embargo, cabe mencionar que las características de la presentación oral, no son las ideales para la aplicación vaginal, por lo que se debería insistir en la elaboración del medicamento en una presentación vaginal, ya sea en forma de gel vaginal o bien, óvulos vaginales.

## RESUMEN

En la actualidad el tratamiento médico de elección en pacientes con hiperprolactinemia secundaria a un prolactinoma, es la bromocriptina (BEC) administrada por vía oral. Sin embargo, frecuentemente estas mujeres presentan efectos colaterales indeseables al fármaco (de tipo e intensidad variable) secundarios tanto a irritación local como a su efecto a nivel del sistema nervioso central (SNC). El presente estudio se realizó, como una etapa piloto, con el fin de confirmar la efectividad terapéutica de la BEC por vía vaginal y corroborar si los efectos colaterales indeseables son menos frecuentes que lo que se observa con la BEC oral. Se estudiaron en total 16 pacientes, pero dos de ellas decidieron abandonar el estudio, quedando al final 14 pacientes con diagnóstico confirmado de hiperprolactinemia ( $> 50$  ng/ml) que se dividieron en dos grupos: Grupo A, cinco mujeres con edad entre 27 y 36 años, dos de ellas normorregladas y tres con opsomenorrea, todas con esterilidad primaria o secundaria de 3 a 12 años de evolución y con galactorrea de 6 meses a 3 años de duración; sólo en una de ellas se pudo realizar TAC de cráneo diagnosticándose un macroprolactinoma. Todas recibieron BEC oral (2.5 - 5.0 mg/día, excepto una que necesitó 10 mg/día). Grupo B, nueve mujeres con edad entre 26 y 36 años, cuatro de ellas normorregladas y cinco con opsomenorrea, ocho con esterilidad primaria de 2 a 11 años de evolución y una con esterilidad secundaria de 7 años de duración; sólo una no tuvo galactorrea y el resto, con galactorrea de 1 a 8 años de duración; en cuatro pacientes se pudo realizar TAC de cráneo diagnosticándose microadenoma hipofisario. Todas recibieron BEC vaginal (2.5 - 5.0 mg/día). En ambos grupos, los niveles séricos de prolactina disminuyeron en forma similar a partir de la segunda semana de tratamiento y en la mayoría de los casos, se alcanzó una normoprolactinemia ( $< 20$  ng/ml) en un período máximo de diez semanas. La tolerancia al fármaco fue diferente, puesto que en el Grupo A, todas las pacientes tuvieron cefalea o náusea de moderada a severa intensidad, en tanto que en el Grupo B, cuatro pacientes toleraron perfectamente el medicamento, dos cursaron con náusea leve, una presentó cefalea intensa y en dos más, prurito vaginal, que en un caso obligó a suspender el uso del fármaco. Estos resultados sugieren que: 1) la BEC vaginal puede considerarse como una vía de administración alterna, segura y efectiva en el

---

tratamiento de este tipo de hiperprolactinemias, especialmente en aquellas pacientes con una intolerancia al fármaco por vía oral; 2) La administración vaginal de BEC parece acompañarse de efectos colaterales indeseables con una frecuencia e intensidad menor que cuando la BEC se administra por vía oral.

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Andrew G. Frantz M: *Prolactin*. N Engl J Med 1978;298:201-7.
2. Yen SC, Joffe RB: *Reproductive Endocrinology*. Second Edition. WB Saunders Co., Philadelphia 1986: 237.
3. Ehara Y, Siler T, Vandenberg G, Sinha YN, Yen SC: **Circulating Prolactin levels During the Menstrual Cycle: Episodic Release and Diurnal Variation**. Am J Obstet Gynecol 1974;117:962-966.
4. Paynter HJ, Miller MM: *Alteraciones del Hipotálamo y la Hipófisis en el Embarazo*. Gleicher N: Medicina Clínica en Obstetricia Buenos Aires, Interamericana 1986: 220.
5. Crespo MG: **La Influencia del Dispositivo Intrauterino de Cobre, en los Niveles Basales y Estimulados de Prolactina**. Tesis INPer 1992.
6. Ruiz-Velasco V, Tolis G: *Pregnancy in Hyperprolactinemic Women*. Fertil Steril 1984;41:793-805.
7. Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, Caldwell B, Chang RJ, Jaffe R, Joplin G, Robins RJ, Tyson J, Thorner MD and the Bromocriptine Study Group: *Bromocriptine as Primary Therapy for Prolactinemia Secreting Macroadenomas: Results of a Prospective Multicenter Study*. J Clin Endocrinol Metab 1985;60:698-703.

- 
8. Shoham Z, Homburg R, Jacobs H: *CV 205-502 Effectiveness, Tolerability, and Safety Over 24-Months Study*. Fertil Steril 1991;55:501-6.
9. Rall TW, Schleifer LS: *Oxitocina, Prostaglandinas, Alcaloides del Cornezuelo de Centeno y Otros Agentes*. en Goodman y Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica: Sexta edición. Panamericana 1981:927.
10. Parra A, Espinosa de los Monteros A: *Tratamiento Médico de los Estados Hiperprolactinémicos*. en Temas Actuales de Ginecología y Obstetricia. Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia. Marketing y Publicidad de México. México DF 1991:250.
11. Steven WJ, Lamberts and Ralph F.P. Quik: *A Comparison of the Efficacy and Safety of Pergolide and Bromocriptine in the Treatment of Hyperprolactinemia. I* Clin Endocrinol Metab 1991;72:635-641.
12. *Postpartum Hypertension, Seizures, Strokes Reported With Bromocriptine*. FDA Drug Bulletin 1984;14:3-4.
13. Katz M, Kroll D, Pak I, Osimoni A, Hirsch M: *Puerperal Hypertension, Stroke, and Seizures after Suppression of Lactation With Bromocriptine*. Obstet Gynecol 1985;66:822-824.
14. Iffy L, Tenhove W, Frisoli G: *Acute Myocardial Infarction in the Puerperium in Patients Receiving Bromocriptine*. Am J Obstet Gynecol 1986;155:371-372.
15. Iffy L, Lindenthal M, Szodi F, Friflin L: *Puerperal Psychosis Following Ablactation With Bromocriptine*. (abstract) Med Law 1989:179-180.

- 
16. Ciccarrelli E, Miola C, Avataneo T, Camanni F, Besser G, Grossman A: *Long-Term Treatment With a New Repeatable Injectable Form of Bromocriptine, Parlodel LAR, in Patients With Tumorous Hyperprolactinemia*. Fertil Steril 1989;52:930-935.
17. Vermesh M, Fossum GT, Kletzky OA: *Vaginal Bromocriptine: Pharmacology and Effect on Serum Prolactin in Normal Women*. Obstet Gynecol 1988;72:693-698.
18. Ginsburg J, Hardiman P, Thomas Michael: *Vaginal Bromocriptine*. Lancet 1991;338:1203-1207.
19. Chenette E, Siegel M, Vermesh M, Kletzky OA: *Effect of Bromocriptine on Sperm Function In Vitro and In Vivo*. Obstet Gynecol 1991;77:935-938.
20. Katz E, Weiss BE, Hassell A, Schran HF, Adashi EY: *Increased Circulating Levels of Bromocriptine After Vaginal Compared With Oral Administration*. Fertil Steril 1991;55:882-884.
21. Kletzky OA, Vermesh MV: *Effectiveness of Vaginal Bromocriptine in Treating Women With Hyperprolactinemia*. Fertil Steril 1989;51:269-272.
22. Jasonni VM, Raffelli R, de March A, Frank G, Flamigni C: *Vaginal Bromocriptine in Hyperprolactinemic Patients and Puerperal Women*. Acta Obstet Gynecol Scand [abstract] 1991;70:493-495.

- 
23. Katz E, Horst F, Schran, 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;73:517-519.

Tabla II  
DATOS CLINICOS (Grupo A)

No	Edad	Ritmo menstrual	Esterilidad		Galactorrea	Dispareunia	Adenoma hipofisiario	Embarazo en el tratamiento
			1ª	2ª				
1	27	normorreglada		4@	3 años	ocasional	sí (TAC)*	no
2	33	normorreglada		5@	3 años	no	no	no
3	36	opsomenorrea	12@		2 años	no	no	no
4	34	opsomenorrea	10@		6 meses	no	no	no
5	33	opsomenorrea		** 3@	6 meses	ocasional	no	sí (10ª sem)

\*Macroadenoma hipofisiario

\*\* Endometriosis tratada con Ladogal 6 meses previos al inicio de BEC

Tabla III  
DATOS CLINICOS (Grupo B)

No	Edad	Ritmo menstrual	Esterilidad		Galactorrea	Dispareunia	Adenoma hipofisario	Diagnóstico de Embarazo
			1ª	2ª				
1	26	normorreglada	8@		7 años	ocasional	no	no
2	30	normorreglada	4@		2 años	no	sí (TAC)	no
3	36	normorreglada		7@	1 año	ocasional	no	sí (8 semanas de tratamiento)
4	28	opsomenorrea	3@		no	ocasional	no	sí (8 semanas post-oi)
5	26	opsomenorrea	5@		no precisada	ocasional	no	sí (8 semanas post-oi)
6	27	opsomenorrea	8@		7 años	ocasional	sí (TAC)**	no
7	26	opsomenorrea	2@		3 años	no	sí (TAC)**	sí (10 semanas de tratamiento)
8	30	opsomenorrea	4@		8 años	ocasional	sí (TAC)**	no
9	35	normorreglada	11@		6 años	no	no	no

\* A las 8 semanas de tratamiento con BEC oral, se decidió transferencia a BEC vaginal por intolerancia.

\*\* Microadenoma hipofisario

Tabla IV

## NIVELES DE PROLACTINA (ng/ml) PRETRATAMIENTO Y DURANTE EL TRATAMIENTO

No	Pretratamiento		Posttratamiento				mg/día BEC
	Basales	2 <sup>a</sup> sem	4 <sup>a</sup> sem	6 <sup>a</sup> sem	8 <sup>a</sup> sem	10 <sup>a</sup> sem	
1 Grupo A	135/155/145	60/66/62	40/45/45	36/38/34	28/32/28	16/20/16	2.5 hasta 10
2 Grupo A	45/55/49	13/15/13	38/40/38	13/15/13	6/7/6	12/14/12	2.5 hasta 5
3 Grupo A	80/84/85	15/14/17	13/12/12	20/24/23	15/14/17	6/6/6	2.5 hasta 5
4 Grupo A	85/70/90	6/6/6	6/6/6	6/6/6	6/6/6	6/6/6	2.5 hasta 5
5 Grupo A	67/57/45	6/6/6	6/6/6	6/6/6	6/6/6	embarazo	2.5 hasta 5
1 Grupo B	50/42/30	21/23/21	26/20/20	26/18/20	15/15/15	13/15/13	5
2 Grupo B	42/46/44	33/24/21	34/34/41	28/26/22	11/10/11	22/26/24	2.5 hasta 5
3 Grupo B	110/97/97	6/6/6	6/6/6	6/6/6	embarazo	140	2.5 hasta 5
4 Grupo B	54/63/54	28/27/27	6/6/6	6/6/6	6/6/6	6/6/6	2.5 hasta 5 *
5 Grupo B	44/39/40	6/6/6	6/6/6	6/6/6	13/15/15	7/6/7	2.5 **
6 Grupo B	175/175/175	44/40/44	44/46/46	44/40/44	39/40/39	34/32/34	2.5 hasta 10
7 Grupo B	175/135/175	6/6/6	6/6/6	6/6/6	6/6/6	embarazo	2.5 hasta 5
8 Grupo B	77/77/90	80/78/78	52/52/52	40/38/40	64/60/64	72/68/70	no aplicado
9 Grupo B	45/42/43	13/12/11	6/6/6	6/6/6	6/6/6	6/6/6	2.5 hasta 5

\* Embarazo: 3 meses posttratamiento con inductores de ovulación (clomifeno)

\*\* Embarazo espontáneo 2 semanas posttratamiento

Tabla V  
**EFFECTOS INDESEABLES DURANTE EL TRATAMIENTO**

<b>GRUPOS</b>	<i>Cefaléa</i>	<i>Náusea</i>	<i>Prurito Vaginal</i>
1 Grupo A	no	moderada	
2 Grupo A	intensa	leve	
3 Grupo A	leve	leve	
4 Grupo A	moderada	moderada	
5 Grupo A	intensa	moderada	
1 Grupo B	no	no	no
2 Grupo B	no	leve	no
3 Grupo B	no	no	sí
4 Grupo B	no	leve	no
5 Grupo B	no	no	no
6 Grupo B	no	no	no
7 Grupo B	intensa	no	no
8 Grupo B	no	no	sí (suspendió Tx)
9 Grupo B	no	no	no