

11217

130



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO.

HOSPITAL REGIONAL LICENCIADO ADOLFO LOPEZ MATEOS

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE CABERGOLINA Y
BROMOCRIPTINA EN PACIENTES CON
HIPERPROLACTINEMIA.

TRABAJO DE INVESTIGACION
QUE PRESENTA:
LA DRA. ANGELICA MARIA ILLESCAS ARANA
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
LA ESPECIALIDAD DE: GINECOOBSTETRICIA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



ISSSTE

MEXICO, D. F.

AGOSTO DEL 2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I. S. S. T. E.
HOSPITAL REGIONAL
LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS
★ AGO 22 2001 ★
COORDINACION DE CAPACITACION
DESARROLLO E INVESTIGACION

DR. OSCAR TREJO SOLORZANO
COORDINACION DE CAPACITACION
DESARROLLO E INVESTIGACION.



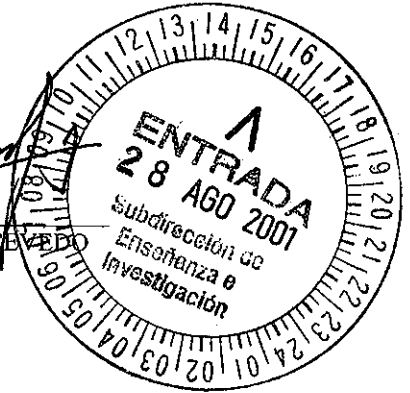
DR. OSCAR TREJO SOLORZANO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



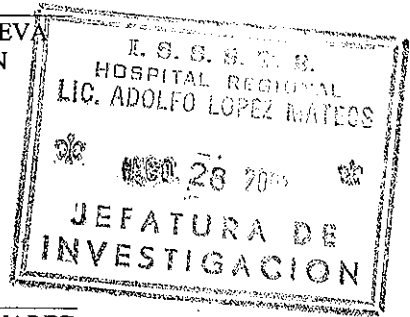
SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Remisión
DR. CARLOS HERNANDEZ ACEVEDO
ASESOR DE TESIS



20/30
DR. RAUL BARRETO VILLANUEVA
VOCAL DE INVESTIGACION



[Signature]
DR. LUIS SERAFIN ALCAZAR ALVAREZ
JEFE DE INVESTIGACION

[Signature]
DR. JULIO CESAR DIAZ BECERRA
JEFE DE ENSEÑANZA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**A DIOS :POR CREAR EL MUNDO, PERMITIRME VIVIR EN EL,TENER SIEMPRE
NUEVAS METAS Y GUIAR MIS PASOS
PARA ALCANZARLAS.**

**A MI MADRE:..POR SU FUERZA, DEDICACION. INFINITO E INCONDICIONAL
AMOR, CONFIANZA, ENTREGA, AMISTAD ; EN FIN :POR SER EL MOTIVO, LA
INSPIRACION Y LA LUZ DE ESTE LOGRO Y DE TODO PASO QUE DOY EN LA
VIDA.**

**AL AMOR DE MI VIDA.....PORQUE AL UNIRSE A MI, SOMOS UN SOLO
SER LO QUE FORTALECE CADA UNO DE MIS PASOS Y ME AYUDA A LLEGAR
A LOGRAR MIS SUEÑOS, SINTIENDO QUE NO HAY FRONTERA QUE NO PUEDA
CRUZAR, NI META QUE NO PUEDA ALCANZAR.**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE

| | |
|-------------------------|----|
| Resumen..... | 1 |
| Summary..... | 2 |
| Introducción..... | 3 |
| Marco teórico..... | 5 |
| Material y metodos..... | 15 |
| Resultados..... | 17 |
| Discusión..... | 20 |
| Conclusiones..... | 21 |
| Graficas..... | 22 |
| Bibliografía..... | 32 |

RESUMEN.

Objetivo. Comprobar los beneficios del tratamiento con Cabergolina en pacientes femeninas, en edad fértil y con deseo de embarazo, con trastornos de hiperprolactinemia en comparación con las tratadas con Bromocriptina. **Material y métodos.** Se realizó un ensayo clínico. Se estudiaron 2 grupos de 40 mujeres cada uno, en edad fértil y con deseo de embarazo, en quienes el nivel de prolactina basal fuera superior a 20 ng/ml y no se encontrara otra causa de esterilidad, administrándosele al primer grupo Cabergolina y al segundo grupo Bromocriptina, posteriormente se realizaron, dos mediciones de prolactina al mes y a los tres meses de iniciado el tratamiento, comparando la disminución de los niveles de prolactina, efectos adversos, restauración de la ovulación, restauración de la menstruación, embarazos logrados, e intolerancia o suspensión del tratamiento, en ambos grupos. Para el análisis estadístico de los niveles de prolactina antes y después de la administración del medicamento se utilizó la prueba de T pareada a un nivel de significancia de $\alpha = 0.5$ y con un intervalo de confianza del 95%. Para el análisis de las variables nominales con relación a cada uno de los medicamentos se utilizó Chi cuadrada. **Resultados.** El promedio inicial de los niveles de prolactina fueron de 47.1 ng/ml para el grupo de Cabergolina y de 46.7 ng/ml para el de Bromocriptina, al mes fueron de 8.4 ng/ml y de 9.6 ng/ml para los grupos respectivamente y a los tres meses fueron de 2.2 ng/ml para el grupo de Cabergolina y 3.48 ng/ml para Bromocriptina ($p = .011$). Los efectos adversos ocurrieron en 4 de 40 pacientes (10%) de las pacientes tratadas con Cabergolina, en comparación con 34 de 40 (85%) de las pacientes tratadas con Bromocriptina ($p = .000$). Suspendieron el tratamiento por intolerancia 5 (12.5%) pacientes del grupo de Bromocriptina ($p = .000$). La restauración de la menstruación se logró en 33 de 40 (82.5%) con Cabergolina y 24 de 40 (60%) con Bromocriptina ($p = .000$). La restauración de la ovulación se comprobó en 26 de 40 (65%) con Cabergolina y 17 de 40 (42.5%) con Bromocriptina ($p = .000$). Se obtuvo embarazo en 4 casos (10%) con Cabergolina y en 1 caso (2.5%) con Bromocriptina ($p = .000$).

SUMMARY.

Objective: To verify the benefits of the processing with Cabergolina in patient female, in age fertil and with desire of pregnancy, with inconveniences of hiperprolactinemia in comparison with the dealt with Bromocriptina. **Material and methods:** A clinical trial was carried out. 2 Groups of 40 women were studied each one, in age fertil and with desire of pregnancy, in who the level of Prolactina basal went over 20 ng/ml and not another cause of sterility was found, administering to the first group Cabergolina and to the second group Bromocriptina, subsequently they were carried out, two measurements of Prolactina monthly and to the three months of initiated the processing, comparing the of Prolactina, adverse effects, restoration of the ovulation, restoration of the menstruation, pregnancy achieved, and intolerance or suspension of the processing, in both groups. For the statistical analysis of the levels of Prolactina before and after of the administration of the medicament the test was utilized of T parade to a level of significance from to = 0.5 and with an interval of confidence of the 95%. For the analysis of the variable nominales with relation to each one of the medicaments was utilized Chi square. **Results:** The initial average of the levels of Prolactina they went of 47.1 ng/ml for the group of Cabergolina and of 46.7 ng/ml for that of Bromocriptina, monthly they went of 8.4 ng/ml and of 9.6 ng/ml for the groups respectively and to the three months they went of 2.2 ng/ml for the group of Cabergolina and 3. 48 ng/ml for Bromocriptina (p=.011). The adverse effects occurred in 4 of 40 patient (10%) of the patient dealt with Cabergolina, in comparison with 34 of 40 (85%) of the patient dealt with Bromocriptina (p=.000). Suspendieron the processing by intolerance 5 (12.5%) patient of the group of Bromocriptina. The restoration of the menstruation was achieved in 33 of 40 (82.5%) with Cabergolina and 24 of 40 (60%) with Bromocriptina (p=.000). The restoration of the ovulation was verified in 26 of 40 (65%) with Cabergolina and 17 of 40 (42.5%) with Bromocriptina. Pregnancy in 4 cases was obtained (10%) with Cabergolina and in 1 case (2.5%) with Bromocriptina (p=.000).

INTRODUCCION.

A lo largo del tiempo los estudios realizados a nivel farmacológico, han sido encaminados a lograr mejores opciones terapéuticas, con más beneficios y menos efectos adversos, así como una posología adecuada para los pacientes.

En el ámbito del Sector Salud, en específico del ISSSTE, se cuenta con un cuadro básico de medicamentos, el cual cuenta en ocasiones con un número muy limitado de ellos, lo que a su vez disminuye las posibilidades terapéuticas de ciertas patologías. Al no irse actualizando este rubro, no permite el otorgar a los pacientes la posibilidad de dar solución a su problema de una forma más rápida, eficaz y en ocasiones con menos efectos adversos.

El presente estudio tiene el propósito de conocer los resultados de la comparación de dos medicamentos, para el tratamiento de la hiperprolactinemia, que es una de las patologías más comunes de amenorrea y anovulación, que son causas importantes de esterilidad, que pueden ser resueltas de una manera relativamente rápida y eficaz con el advenimiento de nuevos y cada vez mejores medicamentos. Tal es el caso de la Cabergolina, que ha demostrado tener cierta superioridad con relación a la Bromocriptina, que como se sabe, es el medicamento dopaminérgico de más utilización hasta la actualidad, sin embargo, la Bromocriptina puede ocasionar variados y en ocasiones severos efectos adversos, además de la necesidad de tomar diariamente tabletas, lo cual induce que un número importante de pacientes suspendan el tratamiento, evitando que el padecimiento sea resuelto de una manera satisfactoria. Con el uso de Cabergolina con una toma de solo dos días a la semana se espera comprobar que el número de pacientes que terminen el

tratamiento de una manera adecuada y con resultados óptimos se incrementa notablemente, así como que disminuyan los efectos adversos que puedan sufrir los pacientes.

Se espera que el presente estudio contribuya a motivar el ingreso de la Cabergolina al cuadro básico del ISSSTE, y con ello dar a los pacientes un tratamiento menos agresivo, con una posología más cómoda, y con resultados mejores en su padecimiento, así mismo disminuir costos a nivel institucional, por tratamientos prolongados que en ocasiones son insatisfactorios o abandonados por los pacientes.

MARCO TEORICO

La prolactina, hormona peptídica constituida por 199 aminoácidos, es segregada por las células mamotróficas del lóbulo anterior de la hipófisis. Sus niveles normales son considerados como aquellos menores de 20 ng/ml. Su principal función fisiológica en el ser humano es la lactancia y el desarrollo mamario. Se libera en pulsaciones a intervalos de unos 90 minutos con variación diurna de la amplitud de cada pulsación (que es máxima durante el sueño y mínima al medio día) (1). En contraste con otras hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis, la liberación de prolactina es regulada por inhibición tónica causada por la dopamina liberada de las neuronas hipotalámicas a la corriente sanguínea portal hipofisaria (2). La liberación de prolactina también es inhibida por el péptido relacionado con gonadotropina (GAP), polipéptido segregado junto con la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (3). La función fisiológica de los factores de liberación de prolactina (PRF) es menos clara. Dichos factores comprenden la hormona liberadora de tirotrópina (TRH), el péptido intestinal vasoactivo (VIP), los opioides, la neurotensina, la sustancia P, la colecistoquinina, la oxitócica, la vasopresina, la galanina y la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH) (4,5). Se ha demostrado recientemente que las vías hipotalámicas de liberación de serotonina e histamina son importantes para regular la liberación de prolactina (5,6-8).

HIPERPROLACTINEMIA

La galactorrea se refiere a la secreción mamaria de un líquido lechoso, que no es fisiológico, no relacionado en forma inmediata con el embarazo. En ocasiones es persistente y abundante; generalmente es blanca o de un color claro, pero puede ser

amarilla o incluso verde. La cantidad de la secreción no es un criterio importante y siempre amerita una evaluación en cualquier mujer nulipara o multiparas cuando han transcurrido más de 12 meses después del último embarazo o suprimida la lactancia. La galactorrea como signo puede estar presente en ambos senos o en uno solo. La amenorrea no siempre la acompaña.

No es raro encontrar galactorrea sin hiperprolactinemia; esto, en parte se debe al polimorfismo molecular de la prolactina, por lo que formas biológicamente activas pueden ser inmunológicamente indetectables; por otro lado hay la hiperprolactinemia que con valores muy ligeramente elevados (límite) tiene manifestaciones clínicas(9); otras presentan picos elevados de prolactina sólo durante la noche (nocturna) (9), o mitad del ciclo (transitoria) (10), por lo que cuando haya galactorrea sin hiperprolactinemia, la búsqueda de esta deberá ser más cuidadosa.

En la mayoría de los estados patológicos la vía común que lleva a la aparición de galactorrea es el aumento en la concentración de prolactina. Siempre hay que tener en cuenta las siguientes consideraciones:

1. El aumento de estrógenos puede llevar a secreción de leche a través de la supresión hipotalámica causando inhibición de la dopamina y aumento de la prolactina hipofisiaria por acción directa sobre los lactotopos. Es raro que ocurra con los anticonceptivos orales de micro dosis.
2. La succión prolongada e intensa puede liberar prolactina a través de la inhibición de la dopamina. Algo similar sucede con estímulos dolorosos sobre la región costal.
3. Una variedad de drogas puede alterar la acción de la dopamina.

4. El estrés puede inhibir la dopamina, induciendo la secreción de prolactina y galactorrea. Se ha visto una relación temporal con la iniciación de la galactorrea en casos de trauma, procedimientos quirúrgicos y anestesia.
5. Lesiones hipotalámicas y del tallo o compresión del mismo inducen el aumento en la secreción de prolactina.
6. El hipotiroidismo puede asociarse con galactorrea.
7. La hiperprolactinemia puede ser secundaria a la secreción por parte de tumores hipofisarios que funcionan en forma independiente de la dopamina.
8. La secreción de prolactina puede provenir de fuentes no hipofisarias, como tumores pulmonares y renales e incluso los miomas uterinos.

La enfermedad renal crónica se asocia con hiperprolactinemia.

La causa más frecuente de anovulación crónica hipofisaria es la asociada a hiperprolactinemia.

La hiperprolactinemia, de acuerdo a su severidad puede causar defectos en fase lútea, oligoovulación, anovulación y amenorrea. Puede ser causa de anovulación o estar asociada a la anovulación de otras causas. En amenorrea entre el 15 y el 20% presentan hiperprolactinemia sin importar la etiología de base e incrementándose su incidencia al 60 a 70% cuando hay galactorrea., y esta asociación de galactorrea y amenorrea [Sx. De Chiari – Frommel (con embarazo previo), Argonz del Castillo (sin embarazo previo), y

Forbes – Albright(con tumores hipofisarios)],incrementa la incidencia de hiperprolactinemia severa y de prolactinomas.

La forma en que el aumento de Prolactina repercute en el ciclo ovárico es a tres niveles: 1.- Interfiere con la retroalimentación negativa de E2 para la liberación de LH. 2.- Bloquea la secreción cíclica de GNRH 3. - Interfiere la acción de gonádotrofinas a nivel ovárico.

La hiperprolactinemia asociada a tumores hipofisarios puede deberse a factor mecánico al impedirse la acción de la DA o PIH hipotalámico sobre hipófisis o más frecuentemente a hipersecreción de prolactina por un adenoma hipofisario o prolactinoma, que constituye más del 70% de los adenomas hipofisarios. Alrededor del 25% de los adenomas productores de HGH y acromegalia son mixtos y causan hiperprolactinemia. Los prolactinomas tienden a crecer en la porción lateral de la hipófisis y causar asimetría temprana en el piso de la silla turca. La DA, en los vasos portahipofisarios, se encuentra en concentraciones mayores en el centro que en las porciones laterales, lo cual coincide con la aparición de los prolactinomas y con su histología, puesto que más que tejido neoplásico verdadero, la mayoría de estos tumores son hiperplasias nodulares o difusas. El término microadenoma se utiliza para tumores de 10 mm o menos de diámetro, mientras que los de mayor dimensión se les denomina macroadenomas.

Antes . el tratamiento de estos tumores era por vía transesfenoidal, con resolución de la hiperprolactinemia y restauración de la ovulación y menstruaciones en alrededor del 80% de los microadenomas y del 40% de los macrodenomas.. Sin embargo, Hardy, uno de los cirujanos con mayor experiencia y mejores resultados a nivel mundial en cirugía

transesfenoidal, fue de los primeros en señalar una recidiva de la tumoración de alrededor del 80% para los macroadenomas y del 40% para microadenomas a los 3 años de la cirugía(11). Esto, aunado a las complicaciones serias, aunque poco frecuentes, de la cirugía como hemorragias, panhipopituitarismo, fuga de líquido cefalorraquídeo, meningitis, diabetes insípida, etc..., hacen que en la actualidad el tratamiento de elección sea médico con agonistas dopaminérgicos.

EFFECTOS CLINICOS DE LA HIPERPROLACTINEMIA.

No todas las pacientes con hiperprolactinemia presentan galactorrea; la incidencia reportada es cercana al 33%. Hay dos posibles explicaciones para este hecho: el estado hipoestrogénico persistente o por la heterogeneidad de las hormonas trópicas.

Por otro lado se ha observado la aparición de galactorrea en mujeres sin hiperprolactinemia. Esto puede ser debido al aumento episódico de la prolactina relacionado con el sueño o por la presencia de prolactina bioactiva que no sea titulable en el radioinmunoanálisis.

Uno de los principales efectos observados en las pacientes con hiperprolactinemia es la anovulación. Una posible explicación en los casos de adenomas es la destrucción de los gonadotropos por el crecimiento del tejido neoplásico.

La relación entre el aumento de la prolactina y la alteración de la función menstrual es variable, pero en general guarda correlación con los niveles basales. El cuadro se presenta en un espectro que pasa por la insuficiencia del cuerpo lúteo, la oligoanovulación y finalmente la amenorrea. Se acepta que cuando se encuentran niveles superiores a los 75 ng/ml, la amenorrea es prácticamente la regla. El cuadro hormonal se caracteriza por

niveles basales de gonadotropinas en el límite inferior de la normalidad con disminución en la relación LH/FSH.

Se cree que la hiperprolactinemia tiene un efecto local sobre las células ováricas. Se requiere de cantidades pequeñas de prolactina para que las células de la granulosa secreten progesterona, pero si estos niveles se aumentan, hay disminución en la secreción de progesterona que es dependiente de la concentración y que no puede superarse la acción de la gonadotropina.

Los efectos androgénicos se observan en cerca de 40% de las pacientes con aumento en la prolactina. Se ha sugerido que los niveles de andrógenos suprarrenales, especialmente la DHEA y su sulfato, se encuentran elevados; a su vez la SHBG se encuentra disminuida. Hay una reducción relativa de la actividad de la 5 α -reductasa, razón por la cual no todas las mujeres desarrollan hirsutismo.

Se ha observado disminución de la densidad ósea. Esto podría explicarse por la asociación con un estado hipoestrogénico persistente, pero la pérdida de la masa ósea también se ha observado cuando los niveles de estrógenos son normales. Es posible que la hiperprolactinemia pueda inhibir la calcitonina; existe además una acción directa sobre la movilización del calcio.

A nivel experimental, tanto en animales como en humanos, se ha demostrado que la prolactina induce la hiperinsulinemia posiblemente por acción selectiva sobre el citoplasma de las células b del páncreas.

El hecho de que el hipoestrogenismo asociado con la hiperprolactinemia no produzca oleadas de calor proporciona un indicio de la existencia de alteraciones en la

neurotransmisión central. La hiperprolactinemia inhibe la actividad de la GnRH por interacción con la dopamina hipotalámica y el sistema de los opioides endógenos a través de mecanismos de retroalimentación de asa corta; hay menor frecuencia o ausencia de la amplitud de los pulsos de LH.

AGÓNISTAS DOPAMINÉRGICOS.

Desde la Edad Media se observó que las pacientes afectadas por ergotismo, adquirido por comer alimentos contaminados con el hongo *Claviceps purpurea*, productor de ergot, tenían dificultad para lactar, así mismo las pacientes que requerían ergotamínicos en el puerperio para contraer el útero disminuían la producción de leche, posteriormente se supo que los derivados del ergot eran agonistas dopaminérgicos es decir que tenían capacidad de fijarse a receptores de dopamina e inhibir secreción de prolactina.

En lo referente a su estructura química los agonistas dopaminérgicos semisintéticos se subdividen en tres grupos que son: 1) los derivados del ácido lisérgico; 2) las clavinas; 3) las aminoergolínicas.

Se han utilizado varias drogas, hasta encontrar en los antagonistas dopaminérgicos las de mejor resultado. Uno de los primeros medicamentos utilizados fue la piridoxina (vitamina B6)(29), que provoca un incremento de la conversión natural de DOPA en dopamina y la dosis recomendada fue de 200-600 mg/día, pero en la práctica tuvo poca efectividad. Más adelante se utilizó la L-Dopa en una dosis de 0,5-2 g/día(19); sin embargo, por la presencia de efectos colaterales importantes su uso no se recomienda. Dentro de los derivados de la ergocornina, la bromocriptina ha resultado ser el más utilizado de los

agonistas dopaminérgicos y, para muchos, el de elección en la hiperprolactinemia. La Bromocriptina, actúa como agonista de los receptores de dopamina tanto al nivel hipotalámico como en los lactotrofos hipofisarios (30).

Una vez comenzado el tratamiento, los niveles de PRL se normalizan y los ciclos menstruales ovulatorios se restablecen después de 6 meses de tratamiento, en alrededor del 80% de las mujeres, rara vez se necesita asociar inductores de la ovulación. Si no existen otros factores de infertilidad, estas mujeres alcanzan la misma fecundidad que las mujeres normales (18,24). Se ha utilizado la progesterona asociada a la Bromocriptina en las mujeres hiperprolactinérmicas con defectos en la fase luteal, con una mejor respuesta en los casos que el folículo ha madurado,(25). En pacientes con microprolactinoma, el tamaño del tumor en muchos casos disminuye después de 6 semanas de tratamiento,(18) pero si éste no se mantiene por más de 1 año, puede ocurrir una reexpansión tumoral.(18,31) Se describen casos de grandes tumores que han desaparecido después de 2 años de tratamiento (32), aunque se ha visto un efecto "rebote" en los niveles de PRL sérica y reexpansión tumoral al suspenderlo.(33,34)

Las mujeres que han recibido tratamiento a largo plazo con agonistas dopaminérgicos, pueden reevaluarse a los 5 años; si la hiperprolactinemia está en remisión, el tratamiento podrá suspenderse, si el tumor ha desaparecido; en caso de reaparecer la hiperprolactinemia se reiniciará el tratamiento.⁽¹⁸⁾ La Bromocriptina se utiliza en ocasiones como tratamiento preoperatorio en tumores grandes, pero debe evitarse su uso prolongado por el riesgo de que ocurra una fibrosis tumoral, lo que haría más difícil y menos efectivo el acto quirúrgico, por ello se recomienda como tratamiento preoperatorio sólo por 3 meses previo a la intervención (18).

Cuando la Bromocriptina se usa por vía oral se comienza con dosis de 1,25 mg/día en la noche, la primera semana, luego se aumentará en las semanas subsiguientes 1,25 mg más hasta alcanzar la dosis tolerada por el paciente y necesaria para mantener los niveles de PRL en la normalidad. Es infrecuente que las pacientes con hiperprolactinemia requieran más de 7,5 mg de Bromocriptina.⁽³⁵⁾ Las náuseas, vómitos, mareos, hipotensión ortostática, congestión nasal, constipación y fenómeno de Raynaud son los efectos indeseables que se presentan con mayor frecuencia durante el uso de este medicamento y que se exacerban con el consumo de alcohol.

En las pacientes con intolerancia oral, la Bromocriptina puede usarse por vía vaginal en dosis similares, lo cual disminuye la frecuencia de efectos colaterales.⁽³⁶⁾

La vía intramuscular también se usa actualmente a través de una forma de Bromocriptina de acción prolongada conocida como parlodel-LAR (*Long-acting-repeatable*) y se administra en dosis de 50-200 mg cada 28 d.⁽³⁷⁾

Se describen pacientes con prolactinoma que no responden a la Bromocriptina y se plantea que en estos casos existe un mecanismo deficiente de regulación dopaminérgico de las células adenomatosas e incluso puede existir una disminución de los receptores dopaminérgicos D₂ unido a un defecto posreceptor.⁽³⁸⁾

Otras drogas derivadas de la ergocornina se han utilizado con éxito en el tratamiento de la hiperprolactinemia, dentro de ellas tenemos: la lisurida, pergolida, metergolina, lergotril y mesulerginas con resultados favorables, aunque con menor número de informes en la literatura.^(39,40) Nosotros evaluamos la eficacia a corto plazo del tratamiento de la hiperprolactinemia idiopática con lisurida, y resultó ser tan eficaz como la Bromocriptina,

con escasos efectos colaterales,(41). Se ha continuado la búsqueda de otros derivados ergóticos efectivos para disminuir los niveles de PRL plasmática y que sean a su vez mejor tolerados por las pacientes; así apareció un agonista dopaminérgico no derivado de la ergocorina: la quinágolida (CV 205-502), que actúa al nivel de los receptores de dopamina D₂ por lo cual los efectos dopaminérgicos indeseables son menores pues éstos dependen más de los receptores D₁. Puede emplearse en dosis de 0,075 mg-0,30 mg/día de una sola vez, por ello su uso a largo plazo es más tolerado que la Bromocriptina.(42,43) Y recientemente, apareció en el arsenal terapéutico la Cabergolina, un agonista dopaminérgico con una actividad biológica prolongada, alta eficacia y tolerancia, con muy buena respuesta en los casos de intolerancia o resistencia a la Bromocriptina (44).

CABERGOLINA

La Cabergolina, es un derivado dopaminérgico de la ergolina (1-[(6-alilergolina-8B-ilo)carbonilo]-1-[3-(dimetilamino)propilo]-3-etilurea), con un peso molecular de 451.61 g/mol está disponible en tabletas para administración oral que contienen 0.5 mg del compuesto activo con excipientes de lactosa y leucina. Como la Cabergolina es una base se disuelve rápidamente en el tracto gastrointestinal. Como mecanismo de acción podemos mencionar que la Cabergolina como fármaco dopaminérgico que es, se une también selectivamente a los receptores dopaminérgicos de las células lactotróficas, inhibiendo así la secreción de prolactina

MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un ensayo clínico para comparar los beneficios obtenidos con el tratamiento con Cabergolina con relación a los obtenidos con Bromocriptina en el tratamiento de la hiperprolactinemia. El ensayo se hizo entre enero y julio del 2001 con pacientes del servicio de Ginecología del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del ISSSTE en México D.F. Se constituyeron dos grupos de 40 personas cada uno incluyendo a todas las pacientes del servicio de ginecología quienes se encontraran en edad fértil, con deseo de embarazo, con niveles de prolactina superiores a 20 ng/ml.

Debido a que no se trata de una muestra representativa de pacientes sino de toda la población con estas características, los resultados de este estudio podrían extrapolarse clínicamente a pacientes con características similares y/o hayan demandado atención médica hospitalaria..

El nivel de prolactina se midió en ng/ml y se tomaron como niveles normales menos de 20 ng/ml, considerando niveles superiores como hiperprolactinemia. Se tomó una muestra basal de prolactina previo al inicio del tratamiento, en el primer grupo (n=40) se administró Cabergolina a dosis de 0.5 mg dos veces por semana de preferencia por la noche y con los alimentos y en el segundo grupo (n=40) se administró Bromocriptina a dosis de 2.5 mg diariamente de preferencia por las noches y con los alimentos, posteriormente se realizaron 2 mediciones al mes y a los tres meses respectivamente en ambos grupos de estudio y se compararon la disminución de la prolactina, los efectos adversos, restauración del ciclo menstrual, embarazos logrados, intolerancia al tratamiento y restauración de la

ovulación (el cual fue corroborado con base al perfil hormonal ginecológico y a las biopsias endometriales).

Para la descripción de la información se elaboraron medidas de tendencia central y de dispersión. Para el análisis estadístico de los niveles de prolactina antes y después de la administración de medicamentos se utilizó la prueba de T pareada a un nivel de significancia de $\alpha=0.05$ y a un intervalo de confianza de 95%, para el análisis de las variables nominales con relación a cada uno de los medicamentos, se utilizó la prueba de Chi cuadrada.

RESULTADOS.

De las pacientes estudiadas (n=80), se encontró que en el grupo de pacientes a las cuales se les administró Cabergolina (n=40) el nivel promedio de prolactina basal previo a tratamiento fué de 47.15 ng/ml y en el grupo en el cual se le administró Bromocriptina (n=40) el promedio fué de 46.70 ng/ml (Gráfica 1), encontrándose una varianza de 193.51 para el primer grupo y de 186.06 para el segundo grupo, por lo que se corrobora que son estadísticamente comparables ambos grupos, en este punto. Se encontraron en el grupo de Cabergolina límites de prolactina basal previa a tratamiento de 31 – 79 ng/ml y en el grupo de Bromocriptina de 29 – 75 ng/ml. Como resultados de la toma de control de los niveles de prolactina al mes, se obtuvo en promedio en el grupo de Cabergolina de 8.4 ng/ml representando un 82.1% de disminución en relación con la toma inicial (p=.000) y en el grupo de Bromocriptina el resultado de la toma al mes fue de 9.6ng/ml representando el 79.4% de disminución en relación con la toma basal de este grupo (p=.000)(Gráfica 1). En la toma de control de los niveles de prolactina a los tres meses en el grupo de Cabergolina se obtuvo un promedio de 2.2 ng/ml representando el 95.3% de disminución con relación a la toma inicial(p=.000) y en el grupo de Bromocriptina en el mismo periodo el promedio fue de 3.48 con el 92.5% de disminución(p=.000)(Grafica 1). Comparando las cifras obtenidas de ambos grupos entre sí, obtenemos como promedios basales en el grupo de Cabergolina 47.1 ng/ml y en el de Bromocriptina de 46.7 ng/ml (p=.893) no estadísticamente significativo, en la toma al mes los promedios fueron en el grupo de Cabergolina 8.4 ng/ml y en el de Bromocriptina fue de 9.6 ng /ml(p=.328) no estadísticamente significativo, en la toma a los tres meses los promedios fueron en el grupo

de Cabergolina 2.2 ng/ml y en el de Bromocriptina fue de 3.4 ng /ml($p=.011$) estadísticamente significativo (Gráfica 2)

Los efectos adversos ocurrieron en 4 de 40 pacientes (10%) de las pacientes tratadas con Cabergolina, en comparación con 34 de 40 (85%) de las pacientes tratadas con Bromocriptina ($p=.000$) (Gráfica 3). No se observaron efectos adversos severos en quienes recibieron Cabergolina, pero sí en 5 (12.5%) pacientes que recibieron Bromocriptina, las cuales discontinuaron la terapia con Bromocriptina debido a intolerancia (gráfica 6).

Los efectos adversos se presentaron predominantemente durante la primera semana para ambos grupos, siendo que para el grupo de Cabergolina, para la segunda semana de tratamiento no se reportaron efectos adversos en ninguna de las pacientes, y para el grupo de Bromocriptina persistieron en 28 de 40 (70%) de las pacientes, aún cuando en menor severidad. Los efectos adversos reportados por las pacientes para el grupo de Cabergolina, fueron: cefalea en 1 de 40 pacientes (2.5%), náusea en 1 de 40 (2.5%) y dolor epigástrico en 2 de 40 (5%), mareo leve en 3 de 40 (7.5%) (Gráfica 4); y para el grupo tratado con Bromocriptina, fueron: cefalea 3 de 40 (7.5%), dolor epigástrico 26 de 40 (65%); náuseas 27 de 40 (67.5%), mareo 8 de 40 (20%) y vomito en 10 de 40 (25%) (Gráfica 5).

La restauración del ciclo menstrual normal fue observada en 33 de 40 (82.5%) de las pacientes tratadas con Cabergolina en relación con, 24 de 40 (60%) de las del grupo de la Bromocriptina (Gráfica 7).

La restauración de la ovulación corroborada con biopsia endometrial o progesterona se encontró en 26 de 40 (65%) en el grupo de Cabergolina y en 17 de 40 (42.5%) en el de Bromocriptina (Gráfica 8).

El embarazo se obtuvo en 4 casos (10%) en el grupo de Cabergolina y 1 un caso (2.5%) en el de Bromocriptina (Gráfica 9).

ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA

DISCUSION.

Diferentes estudios previos refieren que una vez comenzado el tratamiento con agonistas dopaminérgicos, los niveles de PRL se normalizan y los ciclos menstruales ovulatorios se restablecen después de 6 meses de tratamiento, en alrededor del 80% de las mujeres. Si no existen otros factores de infertilidad, estas mujeres alcanzan la misma fecundidad que las mujeres normales (18,24). En este estudio se observó que el ciclo menstrual se normalizó en 82.5% con Cabergolina y 60% con Bromocriptina a los 3 meses de tratamiento y la ovulación se comprobó en 65% con Cabergolina y 42.5% con Bromocriptina, lo que nos indica que entre los agonistas dopaminérgicos hay algunos con mayores ventajas, así mismo que con menor tiempo de tratamiento podemos obtener adecuados resultados.

Es importante recalcar que aún cuando no se obtuvieron diferencias significativas a nivel estadístico en la toma de control al mes de los niveles de prolactina, si es evidente la superioridad del perfil de tolerabilidad de la Cabergolina en comparación con la Bromocriptina, así como el beneficio que le brinda a las pacientes al tener una posología de 2 tabletas a la semana en comparación con la necesaria toma diaria de la Bromocriptina, lo que disminuye en forma considerable la suspensión de los tratamientos y por lo tanto permite al médico llevar un control eficaz de la patología de base

La mayoría de estudios realizados a sido en unión de Cabergolina ó Bromocriptina con inductores de la ovulación, pero en este estudio se observa que aún sin la administración de estos, se logra un éxito en la obtención de embarazos en un plazo

relativamente corto, por lo que con un plazo mayor se esperaría un número mayor de obtención de embarazo sin la administración de otro medicamento.

CONCLUSIONES.

Los niveles de disminución de la Prolactina en pacientes previamente hiperprolactinémicas, al mes de iniciado el tratamiento, no presentan diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de Cabergolina y el de Bromocriptina.

La Cabergolina tiene mejor respuesta terapéutica que la Bromocriptina a los tres meses de iniciado el tratamiento con una diferencia estadísticamente significativa.

La Cabergolina tiene un perfil de tolerabilidad considerablemente mejor que la Bromocriptina, con menos y mas leves efectos adversos, lo que ayuda a que las pacientes no suspendan el tratamiento.

La Cabergolina tiene ventajas terapéuticas sobre la Bromocriptina al tener una acción más prolongada y una frecuencia de administración notablemente más reducida.

La Cabergolina es significativamente superior a la Bromocriptina para la reanudación de los ciclos ovulatorios normales en pacientes con amenorrea hiperprolactinémica.

Hay mayor índice de embarazos en mujeres hiperprolactinémicas, previamente estériles con el tratamiento de Cabergolina que con el tratamiento con Bromocriptina.

relativamente corto, por lo que con un plazo mayor se esperaría un número mayor de obtención de embarazo sin la administración de otro medicamento.

CONCLUSIONES.

Los niveles de disminución de la Prolactina en pacientes previamente hiperprolactinémicas, al mes de iniciado el tratamiento, no presentan diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de Cabergolina y el de Bromocriptina.

La Cabergolina tiene mejor respuesta terapéutica que la Bromocriptina a los tres meses de iniciado el tratamiento con una diferencia estadísticamente significativa.

La Cabergolina tiene un perfil de tolerabilidad considerablemente mejor que la Bromocriptina, con menos y mas leves efectos adversos, lo que ayuda a que las pacientes no suspendan el tratamiento.

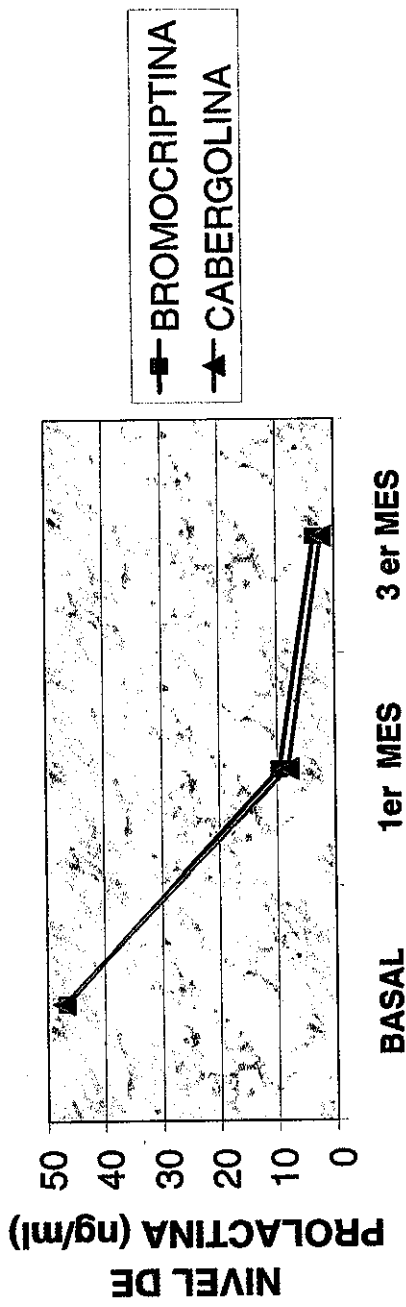
La Cabergolina tiene ventajas terapéuticas sobre la Bromocriptina al tener una acción más prolongada y una frecuencia de administración notablemente más reducida.

La Cabergolina es significativamente superior a la Bromocriptina para la reanudación de los ciclos ovulatorios normales en pacientes con amenorrea hiperprolactinémica.

Hay mayor índice de embarazos en mujeres hiperprolactinémicas, previamente estériles con el tratamiento de Cabergolina que con el tratamiento con Bromocriptina.

GRAFICAS

RESPUESTA A TRATAMIENTO

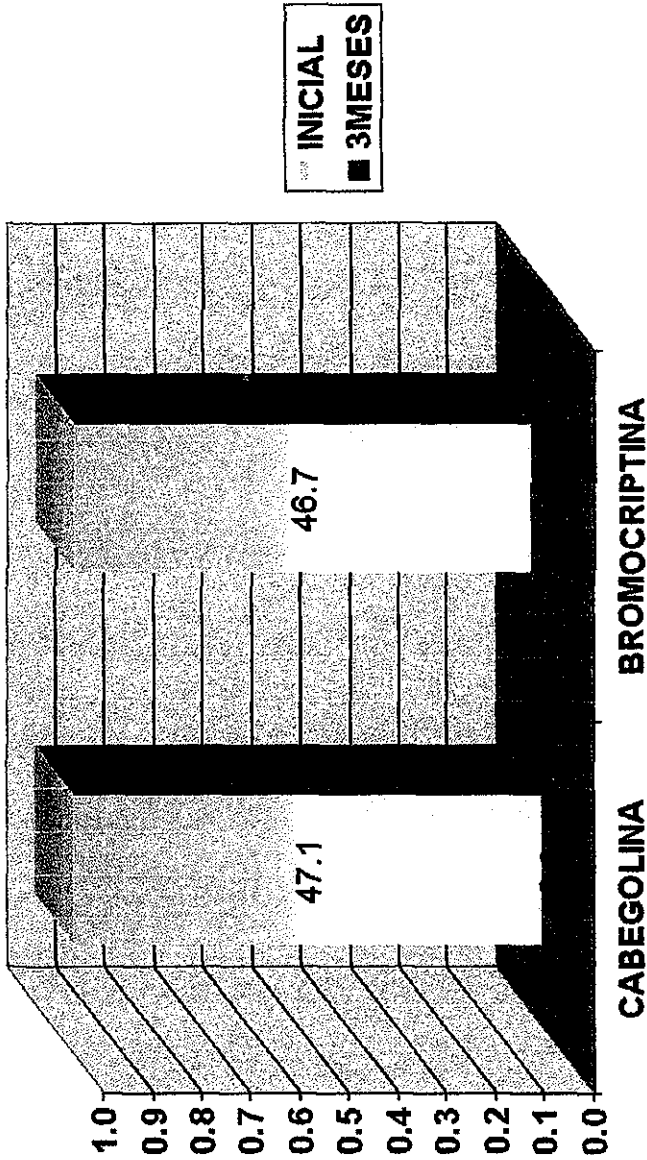


TIEMPO DE TRATAMIENTO

GRAFICA 1

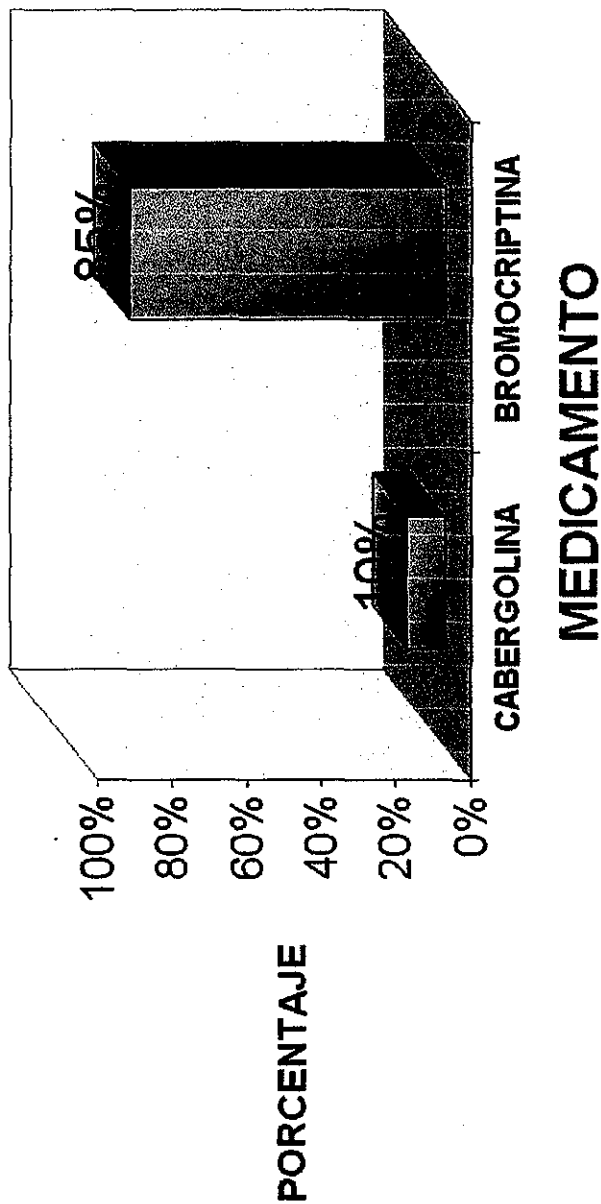
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

RESPUESTA A TRATAMIENTO CABERGOLINA VS BROMOCRIPTINA



GRAFICA 2

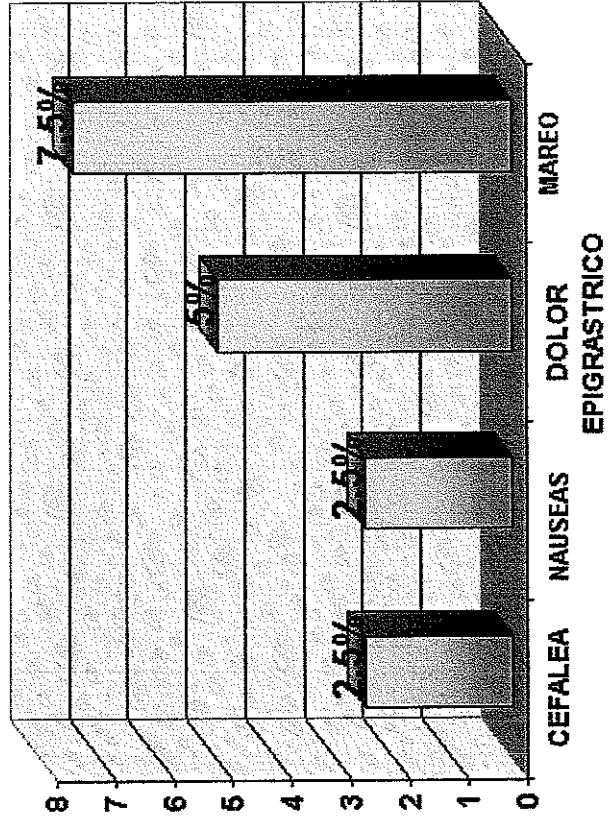
EFFECTOS ADVERSOS



GRAFICA 3

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

EFFECTOS ADVERSOS CON CABERGOLINA

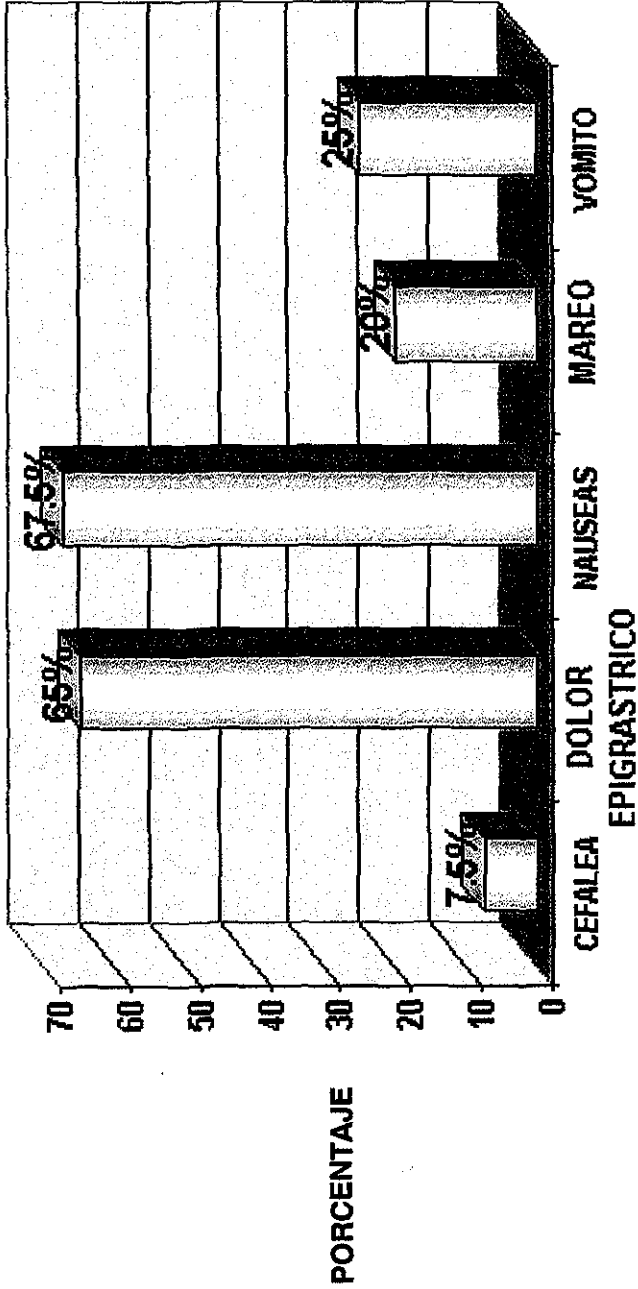


PORCENTAJE

GRAFICA 4

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

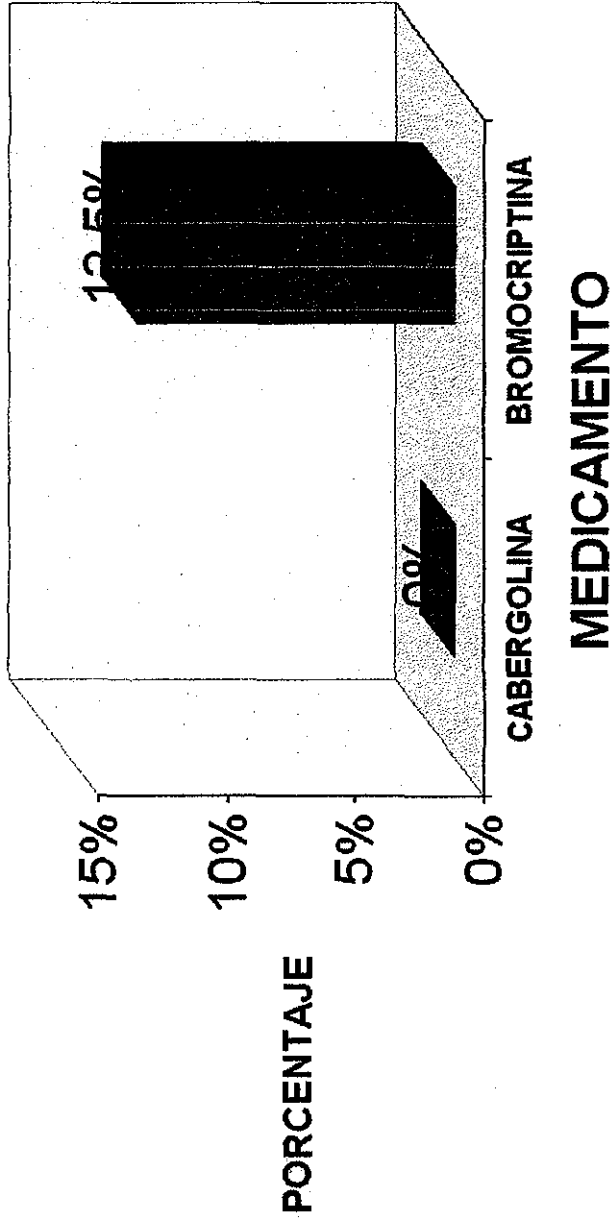
EFFECTOS ADVERSOS CON BROMOCRIPTINA



GRAFICA 5

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

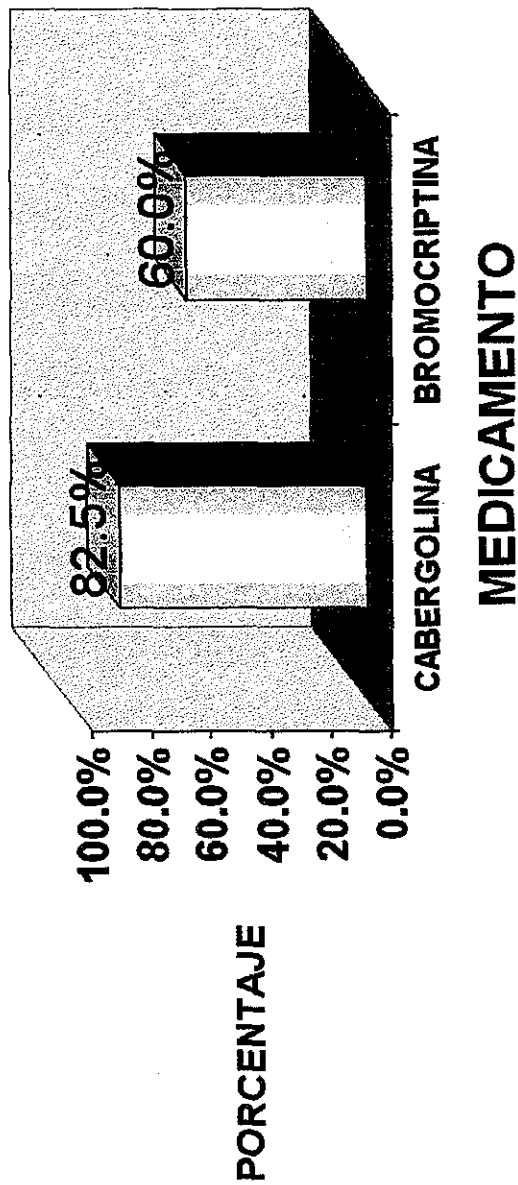
SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 6

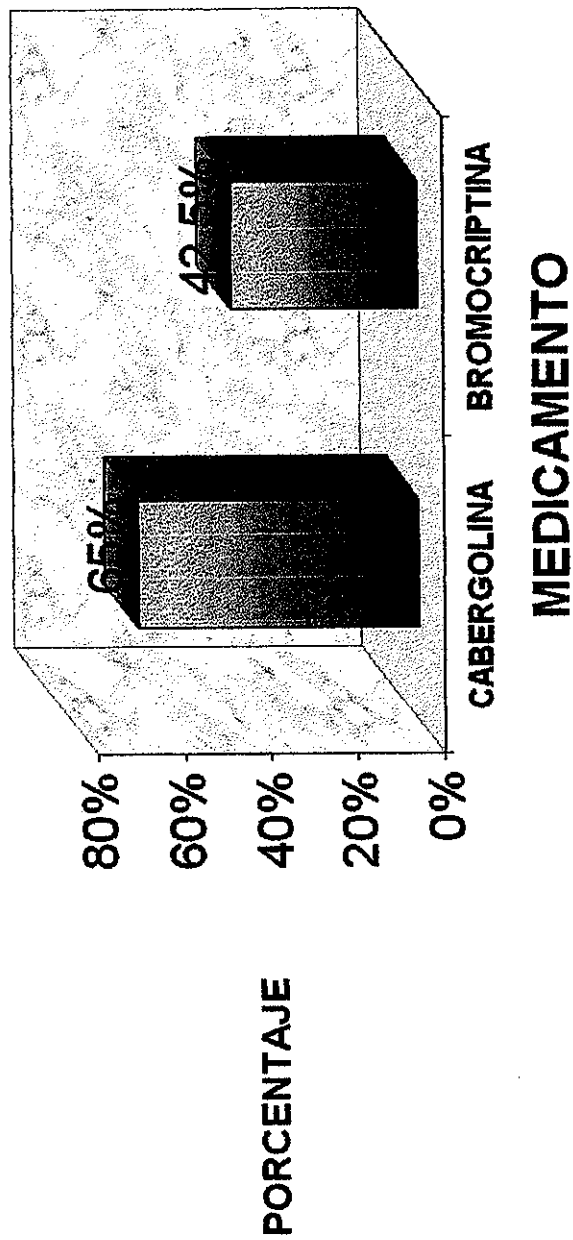
RESTAURACION DE LA MENSTRUACIÓN



GRAFICA 7

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

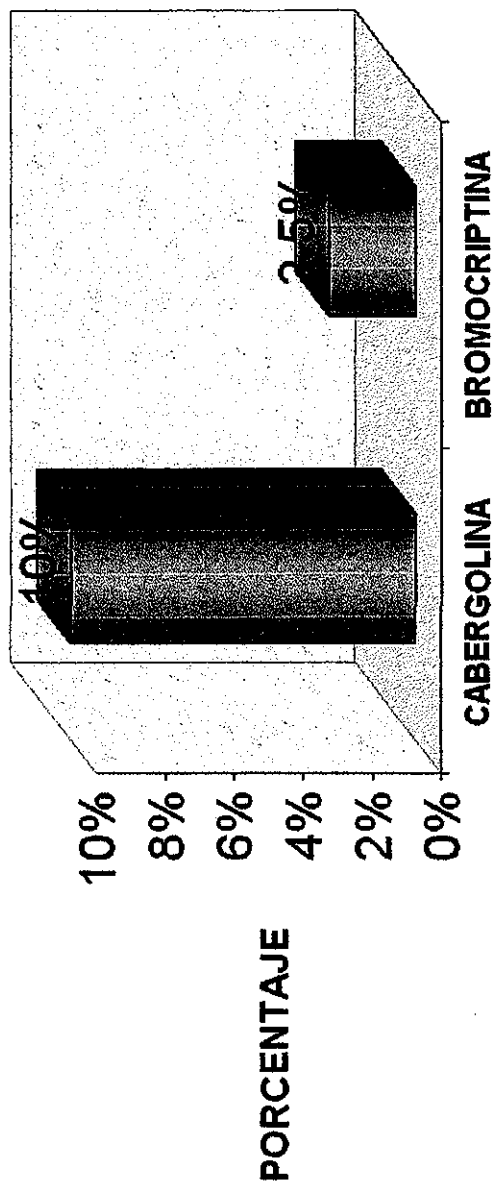
RESTAURACION DE LA OVULACIÓN



GRAFICA 8

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EMBARAZO LOGRADO



MEDICAMENTO

GRAFICA 9

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

1. **Veldhuis JD, Johnson L.** Operating characteristics of the hypothalamo-pituitarygonadal axis in men: circadian, ultradian, and pulsatile release of prolactin and its temporal coupling with luteinizing hormone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1988; 67:116.
2. **N Ben-Jonathan.** Dopamin: a prolactin-inhibiting hormone. *Endocrine Reviews* 1985; 6:564-89.
3. **Nikolics K, Mason AJ, Szonyi E, Rama-chandran J, Seeburg PH.** A prolactin-inhibiting factor within the precursor for human gonadotropin-releasing hormone. *Nature* 1985; 316:511-17.
4. **Molitch ME.** Pathologic hyperprolactinemia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1992; 21:877-901.
5. **Molitch ME.** Prolactin. En: Melmed S, ed. *The Pituitary*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1993.
6. **López F, González D, Aguilar E.** Possible direct effect of serotonin on pituitary prolactin secretion: in vivo and in vitro studies. *Hormone Research* 1987; 25: 160-70.
7. **Aguilar E, Ranchal A, Tena-Sempere M, Pinilla L.** Serotonergic control of prolactin secretion in prepubertal male rats. *European Journal of Endocrinology* 1994; 131:547-54.
8. **Johnson CA, Negro-Vilar A.** Maturation of the prolactin and proopiomelanocortin-derived peptide responses to ether stress and morphine: neurochemical analysis. *Endocrinology* 1986; 118:797-804.
9. **Yen SSC:** Prolactin in human reproduction. In Yen SSC, Jaffe RB(Eds). *Reproductive Endocrinology*. Third Ed. W.B. Saunders Co Philadelphia.1991,pp 357.
10. **Ben-David M, Shenker JG:** Transient hyperprolactinemia: A correctable cause of idiopathic female infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:442.
11. **Serri O, Rasio E, Beauregard H, Hardy J, Somma M:** Recurrence of hyperprolactinemia after selective transphenoidal adenomectomy in women with prolactinoma. *N Engl J Med* 1983;309:280.
12. **Vázquez MJE, Vázquez BE:** Tratamiento de los estados hiperprolactinémicos con lisurida en un estudio simple abierto. *Ginec Obstet Mex* 1991;59:202.
13. **Blackwell RD, Boots LR, Goldenberg RL, Younger JB:** Assessment of pituitary function in patients with serum prolactin levels greater than 100 ng/ml. *Fertil Steril*

1979;32:177.

14. **Perez Peña E:** Infertilidad, Esterilidad y Endocrinología de la Reproducción. Salvat. México, 1997; 348-350.
15. **Perez Peña E.:** Mecanismos de acción de las hormonas reproductivas. En Campa González M (Ed). Temas Selectos de Ginecología y Obstetricia. Libro Homenaje al Cor MC José Antonio Ruiz Moreno, México. 1979, pp I.
16. **Ruiz Velazco V, Tolis G:** Pregnancy in hyperprolactinemic women. *Fertil Steril* 1984;41:793.
17. **Fideleff H, Holland M, Chervin A, Gurucharri C, Sinai I.** Tratamiento de amenorreas hiperprolactinémicas con Cabergolina. *Medicina (B Aires)*. 1997;57(6):657-61
18. **Basil HY.** Etiology and treatment of hyperprolactinemia. *Semin Reprod Endocrinol* 1992;10:228-30.
19. **Andino N, Bidot C, Machado AJ.** La prolactina y la infertilidad femenina. En: Padrón R, ed. Temas de la reproducción femenina. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1990:51-98.
20. **Keye WR.** Amenorrhea, Hyperprolactinemia, and pituitary enlargement secondary to primary hypothyroidism. *Obstet Gynecol* 1976;48:679-82.
21. **Keever ME, Nagamani M.** Hyperprolactinemia in primary adrenocortical insufficiency. *Fertil Steril* 1985;44:423-5.
22. **Schelechte J, Walkner L, Kathol M.** A longitudinal analysis of premenopausal bone loss in healthy women and women with hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:698-703.
23. **Fahy VM.** The effect of combined estrogen progestogen treatment in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *Gynecol Endocrinol* 1992;6:183-6.
24. **Farine D.** Conception rate after gonadotropin therapy in hyperprolactinemia and normoprolactinemia. *Obstet Gynecol* 1985;65:658-70.
25. **Check JH, Chung HW, Harriet GA.** Bromocriptine vs progesterone therapy for infertility related to luteal phase defects in hyperprolactinemia patient. *Int J Fertil* 1989;34:209-14.
26. **Piorgio CH.** Size reduction of macroprolactinomas by bromocriptine or lisuride treatment. *J Clin Endocrinol Metabol* 1981;53:737-40.

27. **Bassetti M, Spada A, Pezzo G, Giannattasio G.** Bromocriptine treatment reduces the cell size in human macroprolactinomas: a morphometric study. *J Clin Endocrinol Metabol* 1984;58:268-73.
28. **Bevans JS.** Factors in the outcome of transphenoidal surgery for prolactinoma and non-functioning pituitary tumors, including preoperative bromocriptine therapy. *Clin Endocrinol* 1987;26:541-5.
29. **McIntosh EN.** Treatment of women with the galactorrhea amenorrhea syndrome with piridoxine (Vitamin B6). *J Clin Endocrinol Metabol* 1976;42:1192-5.
30. **Wood DF, Johnston JM, Johnston DG.** Dopamine, the D2 receptor and pituitary tumours. *Clin Endocrinol* 1991;35:455-6.
31. **Ciccarelli E, Ghigo E, Miola C.** Long term follow-up of "cured" prolactinoma patients after succesful adenomectomy. *Clin Endocrinol* 1990;32:583-92.
32. **Arita K, Vozumi T, Ohta M.** A case of large prolactinoma supposed to be cured by bromocriptine therapy. *Endocrinol Japon* 1988;35:503-9.
33. **Davis JRE, Sheppard Mc, Heath DA.** Giant invasive prolactinoma: a case report and review of nine further cases. *Q J Med New Ser* 1990;74:227-38.
34. **Cunnah D, Besser GM.** Management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 1991;34:231-5.
35. **Ciccarelli E, Camanni F.** Diagnosis and drug therapy of prolactinoma. *Drugs* 1996;51:954-65.
36. **Kletzky OA, Vermesh M.** Effectiveness of vaginal bromocriptine in treating women with hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 1989;51:269-72.
37. **Ciccarelli E, Grottoli S, Miola C.** Double blind randomized study using oral or injectable bromocriptine in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol* 1994;40:193-8.
38. **Pellegrini I, Rasolonjanahary R, Gunz G, Bertrand P, Delivet S, Jedynack CP et al.** Resistence to bromocriptine in prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metabl* 1989; 69:500-9.
39. **Jacquet M.** Medical therapy of prolactinomas. *Acta Endocrinol* 1993;129 (Suppl 1):31-3.
40. **Crosignani P, Ferrari C.** Dopaminergic treatment for hyperprolactinaemia. *Clin Obstet Gynecol* 1990;4:441- -55.

41. **Santana F, Andino N.** Tratamiento de la hiperprolactinemia idiopática con lisurida. *Rev Cubana Med* 1996;35:17-23.
42. **Brue T, Pellegrini I, Gunz G, Morange I, Dewailly D, Brownell J, et al.** Effects of the dopamine agonist CV 205502 in human prolactinomas resistant to bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:577-84.
43. **Vilar L, Burke CW,** Quinagolide efficacy and tolerability in hyperprolactinaemic patients who are resistant to or intolerant to bromocriptine. *Clin Endocrinol* 1994;41:821-6.
44. **Delgrange E, Maiter D, Donckier J.** Effects of the dopamine agonist cabergoline in patients with prolactinoma intolerant or resistant to bromocriptine. *Eur J Endocrinol* 1996;134:454-6.
45. **Van't-Verlaat JW.** The use of surgery for the treatment of prolactinomas. *Acta Endocrinol* 1993;129 (Suppl 1):34-7.
46. **Sean LT, Howards J.** Rapid regression through bromocriptine therapy of a suprasellar extending prolactinoma during pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1986;2:209-15.
47. **Maira G, Anile C, Marinis L, Barbarino A.** Prolactin-secreting adenomas. Surgical results and long-term follow-up. *Can J Neurol Sci* 1990;17:67-70.
48. **Levy A, Lightman SL.** Diagnosis and management of pituitary tumours. *Br Med J* 1994;308:1087-91.
49. **Molitch ME,** Pathologic-hyperprolactinemic. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1992;21:877-82.
50. **Tonner MD, Schlechte J.** Contemporary therapy of prolactin-secreting adenomas. *Am J Med Sci* 1993;306:395-7.
51. **Molitch ME.** Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N Engl J Med* 1985;312:1365-70.
52. **Prager D, Braunstein GD.** Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metabol Clin N Amer* 1995;24:1-14.
53. **Fideleff H, Holland M, Chervin A , Gurucharri C, Sinai I.** Tratamiento de amenorreas hiperprolactinemicas con Cabergolina . *Medicina (B Aires)*. 1997;57(6):657-61
54. **Cavaghan M, Ehrmann D.** Hyperprolactinemia. *Current Therapy* 1999 : 647-651
55. **Ho KY, Thorner M.** Therapeutic applications of bromocriptine in endocrine and neurological disease . *Drugs* 1988 ; 36: 67-82