

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTA DE MEDICINA
DIVISION DE POSTGRADO
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

HIPERPROLACTINEMIA Y ANOVULACION:
RESPUESTA AL TRATAMIENTO A BASE DE BROMOCRIPTINA
VERSUS CABERGOLINA
TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALIDAD
EN
BIOLOGIA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA
PRESENTA LA
DRA. MARÍA DE LOURDES ESTRADA SORIA

ASESOR DE TESIS:
DR. ALVARO CHAVEZ HERNANDEZ

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

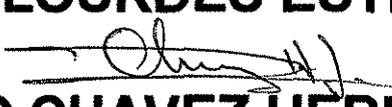
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

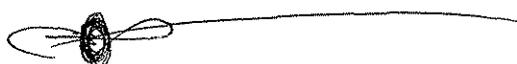
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

AUTORES:


DRA. MARÍA DE LOURDES ESTRADA SORIA*


DR. ALVARO CHAVEZ HERNANDEZ*


**DR. LUCIANO FRANCISCO SAUCEDA
GONZALEZ***


DR. RAFAEL GUTIERREZ AMEZCUA*

***SERVICIO DE REPRODUCCION HUMANA. CENTRO MEDICO NACIONAL "20
DE NOVIEMBRE", ISSSTE.**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



DR. LUCIANO FRANCISCO SAUCEDA GONZALEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. ALVARO CHAVEZ HERNANDEZ

ASESOR DE TESIS



DR SIEGFRIED A. FIGUEROA BARKOW

COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

C.M.N. " 20 DE NOVIEMBRE".

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

**HIPERPROLACTINEMIA Y ANOVULACION:
RESPUESTA AL TRATAMIENTO A BASE DE
BROMOCRIPTINA VERSUS CABERGOLINA**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal realizado en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del 1 de Octubre de 2000 al 31 de Octubre del 2001, comparando el uso de bromocriptina contra cabergolina en dos grupos de 40 pacientes cada uno, con diagnóstico de hiperprolactinemia. No hubo diferencia significativa entre la edad, tipo de esterilidad, tiempo de evolución, talla, peso, índice de masa corporal. Aunque si hubo diferencia significativa en los niveles de prolactina sérica inicial en el grupo tratado con cabergolina, siendo los resultados del tratamiento similares en los dos grupos. Los efectos colaterales fueron mas frecuentes en el grupo tratado con bromocriptina, nausea en el 55% y cefalea en el 32.5%, en comparación del grupo tratado con cabergolina en solo el 15% se presentó nausea.. Se demuestra la efectividad terapeutica y su bajo índice de efectos colaterales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SUMMARY

Its a prospective, longitudinal study of the National Medical Center "20 de Noviembre" from october 1, 2000 to october 31 of 2001, comparative of two groups of 40 patients each with diagnosis of hyperprolactinemia, one treated with bromocriptine and the other treated with cabergoline. There was no difERENCE between the two groups in age, type of infertility, time of evolution, height, weight, body mass index. There was a difference in the basal prolactin serum, it was higher in cabergoline group. The therapeutic results were similar en both groups. In the bromocriptine group there were more side effects, 55% of nausea and 32.5% of cefalea, and in the cabergoline group nausea in only 15%.. We confirmed the high efficacy and tolerability of cabergoline.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION

La prolactina es una hormona lactogénica que se aisló en 1970, su gen se encuentra localizado en el cromosoma 6, y clonado en 1981;

Es secretada en la adenohipófisis por el lactotrofo. En la hipófisis humana las células del lactotrofo constituyen el 40% de la población total de células, las cuales se encuentran localizadas en el ala lateral posterior de la adenohipófisis.

La molécula es heterogénica y existen diferentes moléculas tanto en su peso molecular como en su bioactividad, los receptores de prolactina están compuestos por una región extracelular, un segmento transmembrana.

El control de la secreción de la prolactina está dado por un factor inhibidor, por mecanismos autócrinos, paracrinos y principalmente dado por la dopamina la cual es secretada hacia los vasos capilares portales y adherida a los receptores de dopamina en lactotrofos para inhibir la secreción de prolactina¹.

Aunque la función de la prolactina en el sistema reproductor no se comprende totalmente, se conoce en la actualidad que los estados hiperprolactinémicos deterioran muchos eventos que tienen lugar en el eje hipotalamo-hipofisario-gonadal². En las mujeres la galactorrea, la disfunción menstrual y la infertilidad son los tres problemas que llevan a descubrir la hiperprolactinemia.

La hiperprolactinemia es de las alteraciones endocrinas mas frecuentes del eje hipotálamo-hipofisiario. Su prevalencia varía de 0.4 % en "adultos normales" a 9-12% en mujeres con trastornos reproductivos. La etiología de la hiperprolactinemia puede ser fisiológica (embarazo, puerperio), farmacológica (psicotrópicos, antihipertensivos, opiáceos, etc.), o patológica (enf. del sistema nervioso central , hipotiroidismo primario).

Las manifestaciones clínicas incluyen un gran espectro de alteraciones reproductivas, así como la clásica amenorrea / galactorrea, a las anormalidades tan sutiles como la oligomenorrea, anovulación crónica, o defectos de la fase lútea. En los casos mas severos puede haber secuelas de deficiencia estrogénica caracterizados por amenorrea, atrofia urogenital y osteoporosis.

Las manifestaciones de la hiperprolactinemia en los varones incluye esterilidad por oligospermia, disminución de la libido, impotencia y ginecomastia asociada a deficiencia de testosterona.

Existen diversos fármacos agonistas dopaminérgicos, lo cuales se han utilizado en el tratamiento de la hiperprolactinemia, tales como quinagolina, pergolina, rixindol y cabergolina, este último de los más estudiados por contar con más ventajas en relación a la posología del medicamento y mayor tolerancia gástrica.³

El presente estudio pretende comparar la eficacia terapéutica al restaurar la función gonadal entre la bromocriptina y la cabergolina, así como sus efectos colaterales en pacientes tratados por esterilidad en nuestro Servicio de Reproducción Humana.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio longitudinal, prospectivo, comparativo y abierto realizado en el Servicio de Reproducción Humana de la Coordinación de Ginecología y Obstetricia del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, en el periodo comprendido del 1 de Octubre de 2000 al 31 de Octubre de 2001. Se estudiaron 80 pacientes de 20 a 35 años tratadas por esterilidad en el servicio con diagnóstico de hiperprolactinemia de cualquier etiología, 40 pacientes tratadas con bromocriptina (grupo control) y 40 pacientes tratadas con cabergolina (grupo problema).

El diagnóstico de esterilidad se realizó después de un año por lo menos de evolución deseando el embarazo, el diagnóstico de hiperprolactinemia se realizó al determinar la prolactina con niveles séricos mayores de 20 ng/ml. Por otro lado las pacientes deberían tener niveles séricos de progesterona del día 21 del ciclo menstrual menores de 8 ng/ml.

Los pacientes contaron con protocolo de estudio completo de la pareja estéril.

Los criterios de exclusión fueron pacientes con escasa adherencia a los tratamientos, hipersensibilidad conocida a los medicamentos o enfermedad ácido péptica.

Los criterios de eliminación fueron las pacientes con abandono voluntario del protocolo, y que interrumpían el tratamiento.

A las pacientes que reunían los criterios se les asignó en forma aleatoria a

ambos grupos.

Se les tomaron muestras de sangre periférica para la determinación de niveles basales de prolactina y progesterona en el día 21 del ciclo menstrual.

La dosis de bromocriptina se inició en forma gradual hasta llegar a 1.25 mg al día, en tomas nocturnas, con determinaciones de niveles de prolactina cada 2 semanas y con incrementos de 1.25 mg. por día y hasta lograr los niveles terapéuticos definidos como la dosis que mantenga la prolactina de 5-20 ng/ml con dosis máxima de 10 mg al día.

La dosis de cabergolina se inició con 1 mg dividido en dos dosis por semana, con incrementos de 0.5 mg cada 2 semanas según niveles de prolactina y hasta llegar a la dosis óptima definida con el mismo criterio que la bromocriptina con dosis máxima de 4 mg/semana.

La ingesta se suspendió de cualquiera de los dos medicamentos en caso de vómito, taquicardia, cefalea. La administración de ambos medicamentos se mantendrá en forma continua una vez lograda la dosis terapéutica.

La investigación de la restauración de la ovulación se realiza hasta tener normales los niveles séricos de prolactina, para lo cual se midieron los niveles séricos de prolactina, así como los niveles de progesterona sérica en el día 21 del ciclo.

Los niveles séricos del control terapéutico de prolactina se realizarán a las 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 y 18 semanas después de la iniciación del tratamiento.

En la etiología de la hiperprolactinemia se descartó el origen medicamentoso, fisiológico, tiroideo y tumoral para considerarlo puramente de origen idiopático.

Se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión para las diversas variables (edad, años de esterilidad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), número de embarazos anteriores, número de abortos, niveles de prolactina y etiología de la hiperprolactinemia).

Se analizaron mediante t de Student para analizar promedios entre los grupos y la Chi cuadrada para comparar proporciones.

Se les proporcionó a todas las pacientes su carta de consentimiento informado por escrito, habiendo explicado con detalle las características y la finalidad del estudio.

RESULTADOS

Se obtuvieron 40 pacientes de cada grupo tratadas con bromocriptina (grupo control) y cabergolina (grupo problema).

En el grupo control la edad promedio fue de 36.4 años con un rango de 32-40 y en el grupo problema una edad promedio de 33.1 años con un rango de 29-40 siendo esta diferencia no significativa ($p>0.01$).

En el grupo control el 57.5% presentaban esterilidad primaria y el 48.5% esterilidad secundaria, en el grupo problema el 72% presentaban esterilidad primaria y el 28% esterilidad secundaria siendo esta diferencia no significativa ($p>0.01$).

El número de gestaciones en el grupo control fue de 0.6 y en el grupo problema de 0.63 siendo una diferencia no significativa ($p>0.01$).

El número de pacientes con historia de abortos previos en el grupo control fue de 20% y en el grupo problema el 27.5%, siendo la diferencia no significativa ($p>0.01$).

La evolución de la esterilidad en el grupo control fue de 5.8 años y en el grupo problema fue de 4.3 años de evolución de la esterilidad, siendo la diferencia no significativa.

En el grupo control el peso promedio fue de 56.4 kg, con un talla de 1.54 mts., teniendo un IMC promedio de 23.78, mientras en el grupo problema fue el peso promedio de 60.2, con una talla 1.57, teniendo un IMC promedio de 24.42 siendo esta diferencia no significativa en los tres parámetros ($p>0.01$).

La etiología de la hiperprolactinemia en el grupo control resultó en el 100% clasificable como idiopática, en cambio en el grupo problema el 92.5% fue idiopática, detectándose en el 7.5% adenoma hipofisario siendo esta diferencia no significativa ($p>0.01$) Tabla 1.

La prolactina sérica basal en el grupo control fue de 36.7 ng/ml con un rango de 29-53.3 ng / ml, y en el grupo problema fue de 48.9 ng / ml con un rango de 23.3-110 ng/ml, siendo esta diferencia significativa ($p<0.01$).

La dosis máxima de bromocriptina en el grupo control fue de 3.75 mg en el 55.5%, de 2.5 mg en el 32.5% y el resto de solo 1.25 mg diarios, por lo que la normalización de la prolactina ocurrió en el 55%, 82.5% y en el 100% de los casos en las semanas 2, 4 y 6 respectivamente.

La dosis máxima de cabergolina en el grupo problema fue de 2.5 mg en el 7.5% de los casos (adenomas hipofisarios), de 2mg. en el 10% (4 casos), de 1.5 mg en el 7.5% (3 casos) y de 1 mg en el 75% (30 casos), por lo que la normalización de la prolactina ocurrió en el 75%, 82.5%, 92.5% y en el 100% de los casos en las semanas 2,4,6 y 8 respectivamente, siendo esta diferencia no significativa ($p>0.01$).

Los niveles de prolactina promedio en el grupo control fue de 25.5, 12.6, 9.9, 7.46, 7.4, 6.76, 6.02 y 5.62 ng/ml en las semanas 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 y 18 respectivamente.

De igual manera la prolactina promedio en el grupo problema fue de 25.6, 16.9, 11.02, 9.3, 7.7, 6.46, 6.0 y 6.0 ng/ml en las semanas de seguimiento ya mencionadas, siendo esta diferencia no significativa ($p>0.01$).

Las progesteronas séricas tomadas cuando las prolactinas ya eran normales, en todos los casos fueron ovulatorias en ambos grupos.

Dentro de los efectos adversos en el grupo control se encontraron estado nauseoso en 22 pacientes (55%), y cefalea en 13 pacientes (32.5%).

En el grupo problema solo presentaron estado nauseoso en 6 pacientes (15%), siendo estas diferencias significativas ($p < 0.01$).

DISCUSION

La molécula de la prolactina es un polipéptido único que contiene 198 aminoácidos, con un peso molecular de 22000. La estructura está plegada en una forma globular y los pliegues están conectados por tres enlaces disulfuro.

En la hipófisis los lactotrofos constituyen el 40 al 50% de la población celular hipofisiaria total y están agregados principalmente en las alas laterales y posteriores de la adenohipofisis, pero durante el embarazo avanzado crece el doble en su tamaño normal y los lactotrofos son hipertróficos e hiperplásicos con alta actividad secretora.

Las formas heterogéneas de prolactina se han hallado tanto en estados normales como hiperprolactinémicos, y las formas grande y gran-gran prolactina en apariencia tienen propiedades más bajas de fijación de receptores. Hay que destacar que el receptor de prolactina se encuentra ampliamente distribuido, en algunos casos en el mismo tejido en el cual también se expresa su ligando.

Se ha hallado el receptor en el hipotálamo, la glándula hipófisis, tracto gastrointestinal, la próstata, el hueso, la decidua, las membranas fetales y las células de Leydig, así como en el tejido mamario normal y neoplásico. Esto sugiere la presencia de un circuito autocrino/paracrino en estos tejidos.

La síntesis y liberación de prolactina sigue un esquema de procesamiento que incluye la activación de los receptores, la generación de segundos mensajeros y la transcripción de genes.

Después de la síntesis y el empaquetamiento de las hormonas en gránulos secretorios, la prolactina es almacenada en el citoplasma antes de su liberación. Con la exposición a secretagogos, los lactotrofos liberan la prolactina de un pool fácilmente liberable, y la prolactina recién sintetizada se dirige a llenar el pool liberable y el pool de almacenamiento.

Además del Pit-1 (factor transcripcional específico de la hipófisis que activa y regula la transcripción de los promotores tanto de la hormona de crecimiento como de la prolactina), la expresión del gen de prolactina está regulada por algunas hormonas diferentes que actúan a través de mecanismos intracelulares diversos. Se ha demostrado que la dopamina, TRH y el estradiol alteran la transcripción del gen de prolactina.

El papel de la dopamina hipotalámica como inhibidor está bien establecido. Esta es secretada en los vasos portales por el sistema dopaminérgico tuberoinfundibular, cuyos cuerpos celulares están localizados en el núcleo arqueado y sus axones terminan en la capa externa de la eminencia media. La biosíntesis y la liberación de dopamina se desarrollan en las terminaciones axónicas, las cuales terminan en los capilares portales.

La dopamina está ligada a los receptores dopaminérgicos sobre el lactotrofo, con una inhibición resultante en la secreción de prolactina. La dopamina en las terminaciones nerviosas es sometida a desaminación oxidativa por la monaminoxidasa para formar un metabolito inactivo, el ácido dihidroxi - fenilacético.

Mediante una retroalimentación de asa corta, la prolactina aumenta el recambio de dopamina, en concordancia, un aumento en la secreción de prolactina por el lactotrofo induce un incremento de la liberación de dopamina, lo que inhibe así la secreción de prolactina.

La autorregulación de la prolactina por su propia liberación esta mediada por los receptores de prolactina que estimulan la liberación de dopamina en la eminencia media. Si bien la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica, tanto la eminencia media como la adenohipófisis están por fuera de esa barrera y, por lo tanto, la dopamina liberada en la circulación general puede ser entregada eficazmente al lactotrofo.

Los receptores de dopamina localizados en la membrana plasmática sobre el lactotrofo son clasificados como subtipos D_2 . Estos receptores del lactotrofo están acoplados a mecanismo de transducción de señales. El complejo dopamina-receptor activa una proteína G inhibidora de la membrana, la cual está acoplada negativamente a los sistemas de la adenilciclasa y la fosfolipasa C, lo que reduce así la liberación de prolactina y la transcripción del mRNA. La señal transmembrana evocada por la supresión de dopamina conduce a la liberación rápida de prolactina.

Toda paciente con disfunción reproductiva asociada a anovulación debe tener una evaluación endocrina y metabólica completa antes de realizar un diagnóstico definitivo.

La hiperprolactinemia, que ocurre del 10 al 25% de los pacientes con oligomenorrea debe ser investigada. Independientemente de la causa, el tratamiento de elección de la hiperprolactinemia es médico, utilizando un agonista de los receptores D₂ dopaminérgicos².

Los objetivos de la terapia son la euprolactinemia, ausencia de secreción por el pezón y la restauración de los ciclos ovulatorios normales. Hay pocas indicaciones de hipofisectomía transesfenoidal en estos pacientes, a menos que tengan un tumor muy grande, no tengan respuesta a la terapia médica, o tengan compresión del nervio óptico causándole trastornos visuales⁵. Aún en pacientes sin deseos de la fertilidad, la hiperprolactinemia debe ser tratada para prevenir las consecuencias asociadas primero al estrogenismo persistente por anovulación, posteriormente al hipoestrogenismo y aumento de los riesgos de osteoporosis y enfermedades cardiovasculares.

La cabergolina (CAB) (1-[6-allylerylgolin-8 beta-yl carbonil-1-3 dimetilaminopropil-3-etil urea]) es un derivado de la ergolina, selectivo y con actividad inhibitoria prolongada en la secreción de prolactina en los receptores dopaminérgicos presentes en los lactotrofos.

El CAB tiene una alta selectividad y afinidad por el subtipo D₂. Comparada con la bromocriptina, es mas potente en inhibir la unión de N-n-propilnorapomorfina y ocupa el receptor por más tiempo.

En 1996 la cabergolina fue aprobada en los Estados Unidos por la FDA para el tratamiento de la hiperprolactinemia.

Este agonista dopaminérgico es específico del receptor D₂ y tiene una vida media mas larga. Además su dosificación es de dos veces por semana (no diario o varias veces al día como otros agonistas), y algunos estudios han demostrado su efectividad dándolo solo una vez a la semana⁶. En nuestro estudio a pesar de estos resultados preferimos la utilización de dividir en dos dosis a la semana cuando hubo necesidad de incrementarla.

Cuando se han utilizado en microprolactinomas, la cabergolina es efectiva en la disminución del tumor como otros agonistas. Aún más, se ha demostrado efectividad en tumores que han sido resistentes a otros medicamentos⁷⁻⁸, como la bromocriptina. Esto nos lleva a que muy pocas pacientes con prolactinomas requieren cirugía y que mas pacientes deben ser tratados con tratamiento médico. En nuestro estudio, desgraciadamente solo en nuestro grupo problema que fue el tratado con cabergolina hubo pacientes con prolactinomas, ya que esto nos impidió el poder comparar la efectividad de ambos tratamientos en este problema específico, pero lo que se pudo comprobar es la alta eficacia de la cabergolina en el caso de prolactinomas.

Ha pesar de que entre nuestros dos grupos de pacientes no hubo diferencia significativa entre la edad, el tipo de esterilidad, los años de evolución de la esterilidad, tampoco ni el peso, talla o el índice de masa corporal, así tampoco hubo diferencia significativa en la etiología a pesar de que en el grupo tratada con bromocriptina no hubo un solo caso de prolactinoma, en cambio en nuestro grupo problema tratado con cabergolina encontramos tres casos, esto muy probablemente debido a que nuestro grupo de estudio fue pequeño. En donde si

influyó fue el nivel de prolactina inicial, en donde en el grupo problema encontramos diferencia significativa. Ha pesar de ello, obtuvimos un 100% de resolución en nuestros pacientes en ambos casos, en un periodo no mayor de 8 semanas, no habiendo diferencia significativa entre ambos grupos aunque esta se logró primero en el grupo de bromocriptina en un periodo de 6 semanas. Al comparar los niveles de prolactina a las primeras 2 semanas de tratamiento, los niveles fueron similares en ambos grupos, a pesar de que dos semanas antes si había diferencia significativa, lo que nos hace pensar que el beneficio con cabergolina se obtiene más rápido que con la bromocriptina.

Comparando los resultados de Verhelst⁹, ellos obtuvieron solo un 86% de respuesta a un seguimiento de 3 a 20 meses. Probablemente nosotros no pudimos detectar recaídas al tratamiento por el período breve de 6 meses de seguimiento. Aunque en otros estudios las dosis máxima que se han utilizado fueron hasta de 7 mg/semana, nuestra dosis máxima fue de 2.5 mg/semana, muy probablemente porque se trataron en nuestro grupo de microadenomas.

En donde la diferencia fue notable fue en los efectos secundarios, ya que fueron significativos en el grupo de bromocriptina con el 55% de náusea y el 30% de cefalea, en comparación de sólo el 15% de náusea en el grupo de cabergolina.

En el grupo de Verhelst fue de 12.5% en total, aunque el grupo de estudio fue mayor y las dosis utilizadas también lo fueron.

En conclusión, confirmamos la alta eficacia y la sorprendente tolerabilidad de la cabergolina en comparación con la bromocriptina en el tratamiento de la hiperprolactinemia, habiendo pocos pacientes con efectos colaterales.

Además que las dosis utilizadas para microprolactinomas e hiperprolactinemias idiopáticas no son altas, además de la comodidad de su posología, lo que permite un mayor índice de continuidad del tratamiento. Además se pudo comprobar que en cuanto se normaliza los niveles de prolactina los ciclos se tornaron ovulatorios.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Yen J. Endocrinología de la Reproducción. Editorial Panamericana. 3ª. Edición. 1993, 382-407.
- 2.- Websteir J, Piscitelli G, Polli A. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. N Engl J Med 1994; 331; 904-909.
- 3.- Fidelelff HF, Holland ME. Tratment of hyperprolactinemia with cabergoline. Medicine 1997; 57; 657-61.
- 4.- Robert E, Musatti L. Pregnancy outcome after tratment with the ergot derivate, cabergoline. Reprod Toxicol 1996; 10; 333-7.
- 5.- Schlechte J, Dolan K, Sherman B, Chapler F, Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. J Clin Endocrinol Metab. 1989; 68: 412-418.
- 6.- Biller BMK, Molitch ME, Vance ML, et al. Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once-weekly dopamine agonist cabergoline. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81: 2338-2343.
- 7.- Calao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, et al. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists responde to chronic cabergoline treatment. J Clin endocrinol Metab. 1997; 82: 876-883.
- 8.- Ferrari CI, Abs R, Bevan JS, et al. Tratment of macroprolactinoma with cabergoline: a study of 85 patients. Clin Endocrinol 1997;46:409-413.

9.- Verhelst J, Abs R, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: A Study in 455 patients. J Clin Endocrinol Metabol 1999;84: 2518-2516.

ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA

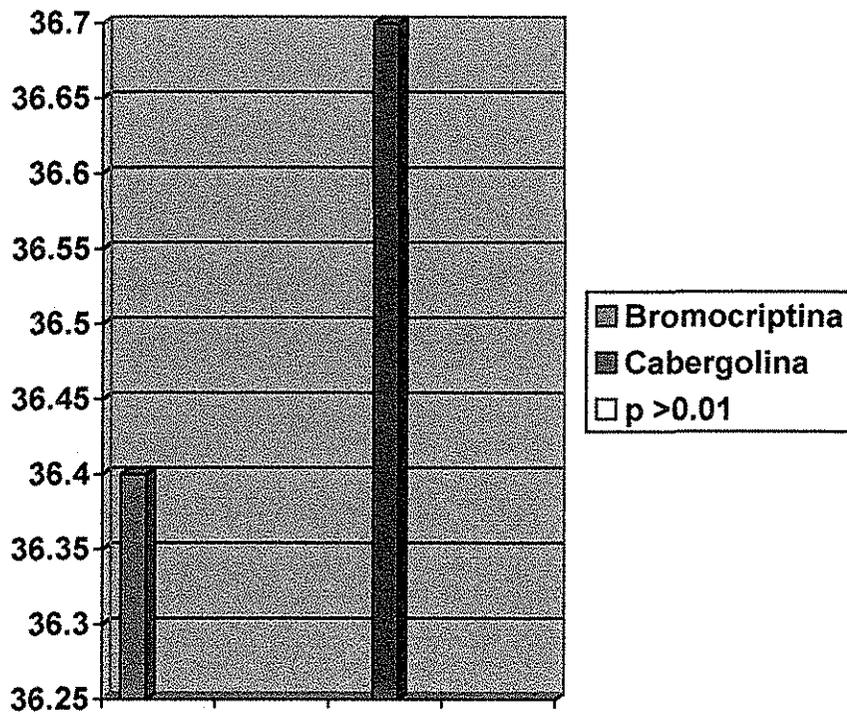
TABLA 1**COMPARACION DE LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO**

	BROMOCRIPTINA	CABERGOLINA	p
edad	36.4	36.7	> 0.01
esterilidad primaria	60%	72.5%	> 0.01
esterilidad secundaria	40%	27.5%	> 0.01
evolución de esterilidad	6 años	6.8 años	> 0.01
índice de masa corporal	23.78	24.42	> 0.01
idiopática	100%	92.5%	> 0.01
adenoma hipofisario	0%	7.5%	>0.01
Enf. tiroideas	0	0	>0.01
prolactina sérica	36.7 ng/ml	48.9 ng/ml	< 0.01
dosis máxima	3.75 mg diaria	2.5 mg semanal	
nausea	55%	15%	< 0.01
cefalea	32.5%	0%	< 0.01

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA No. 1

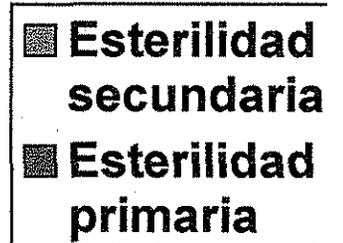
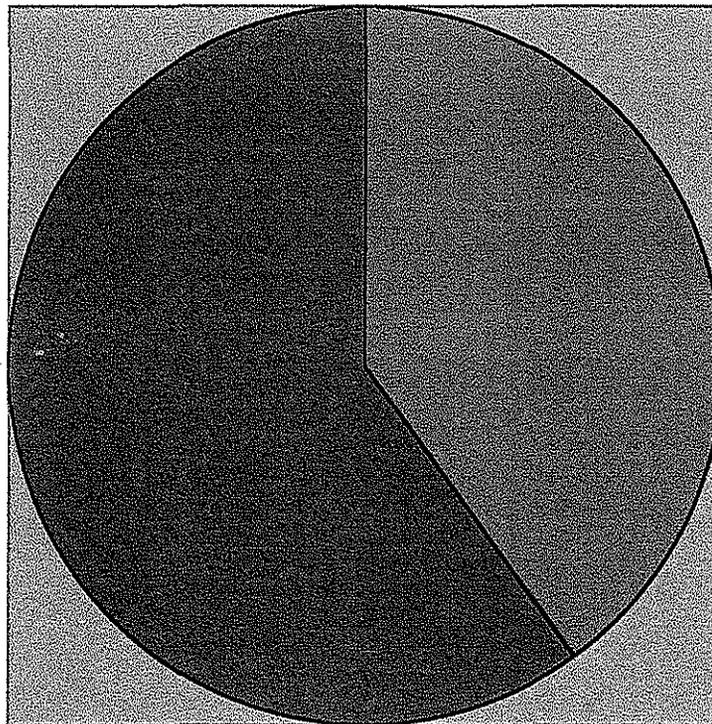
EDAD EN AÑOS



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA NO 2.

**ESTERILIDAD PRIMARIA Y SECUNDARIA EN
EL GRUPO DE BROMOCRIPTINA.**

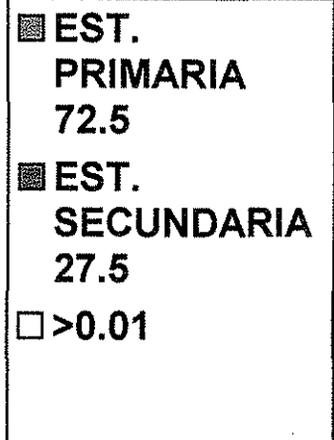
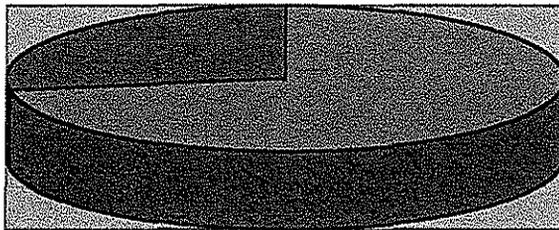


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA NO. 3

ESTERILIDAD PRIMARIA Y SECUNDARIA.

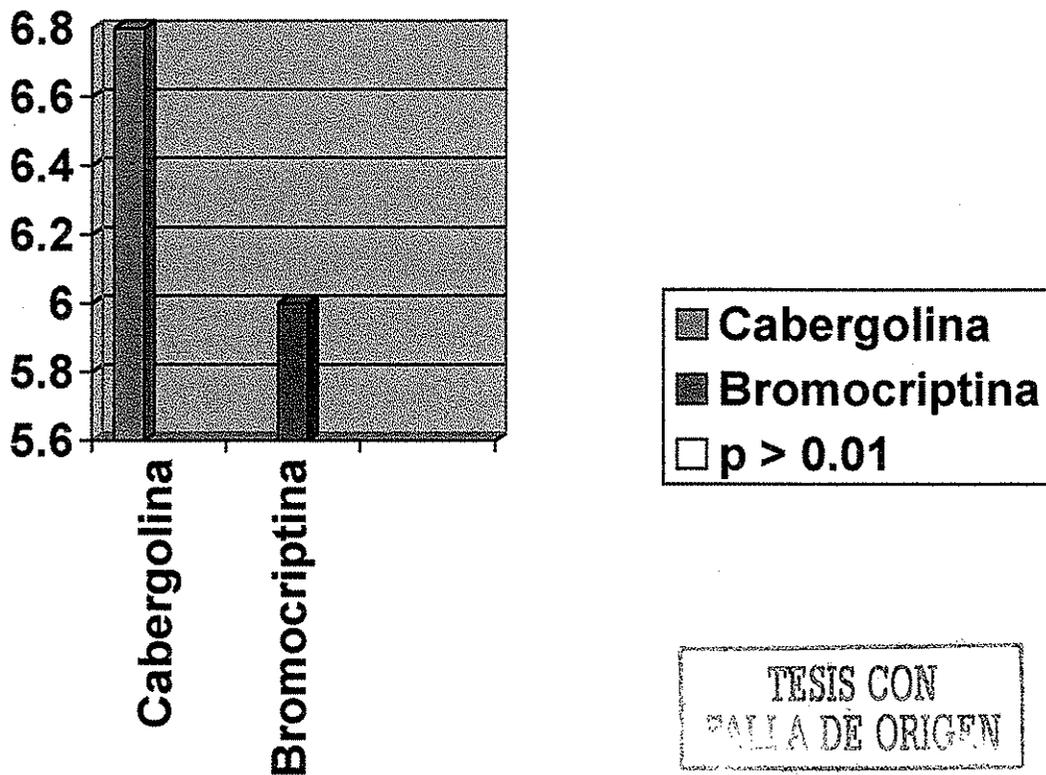
EN CABERGOLINA.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

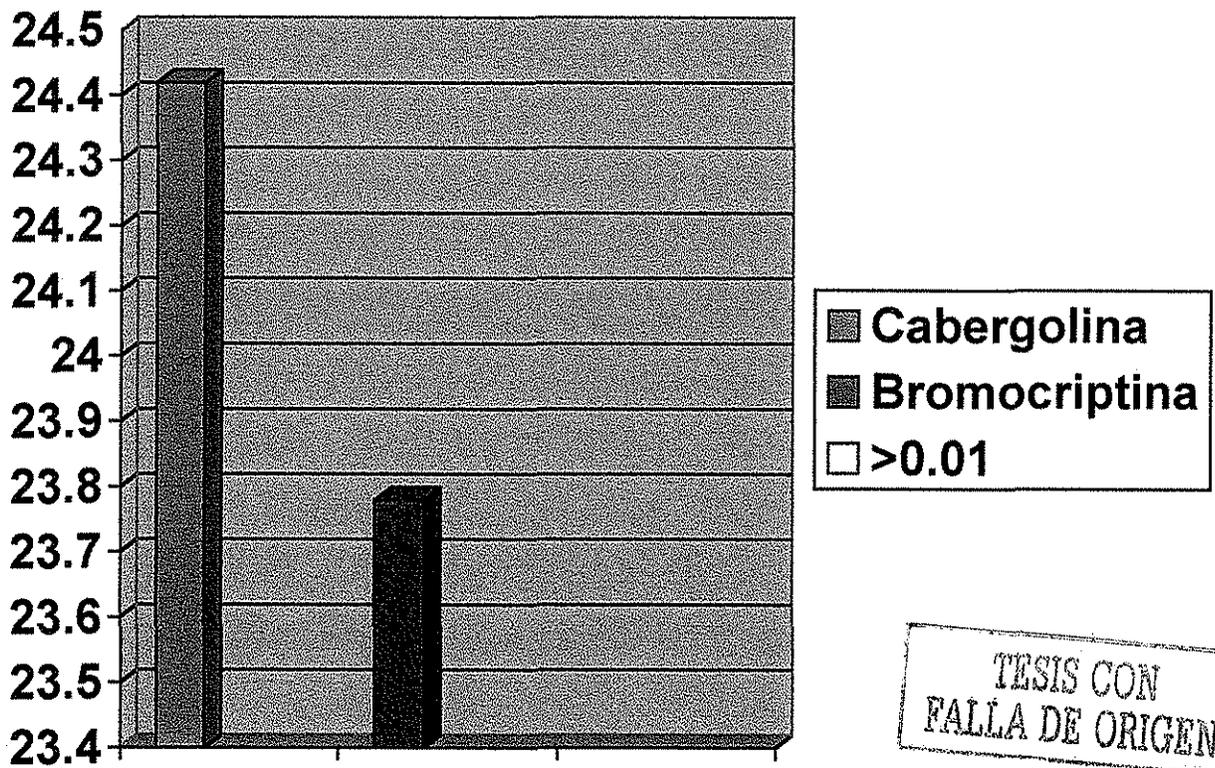
GRAFICA NO. 4

EVOLUCION DE LA ESTERILIDAD.



GRAFICA NO. 5

I.M.C.

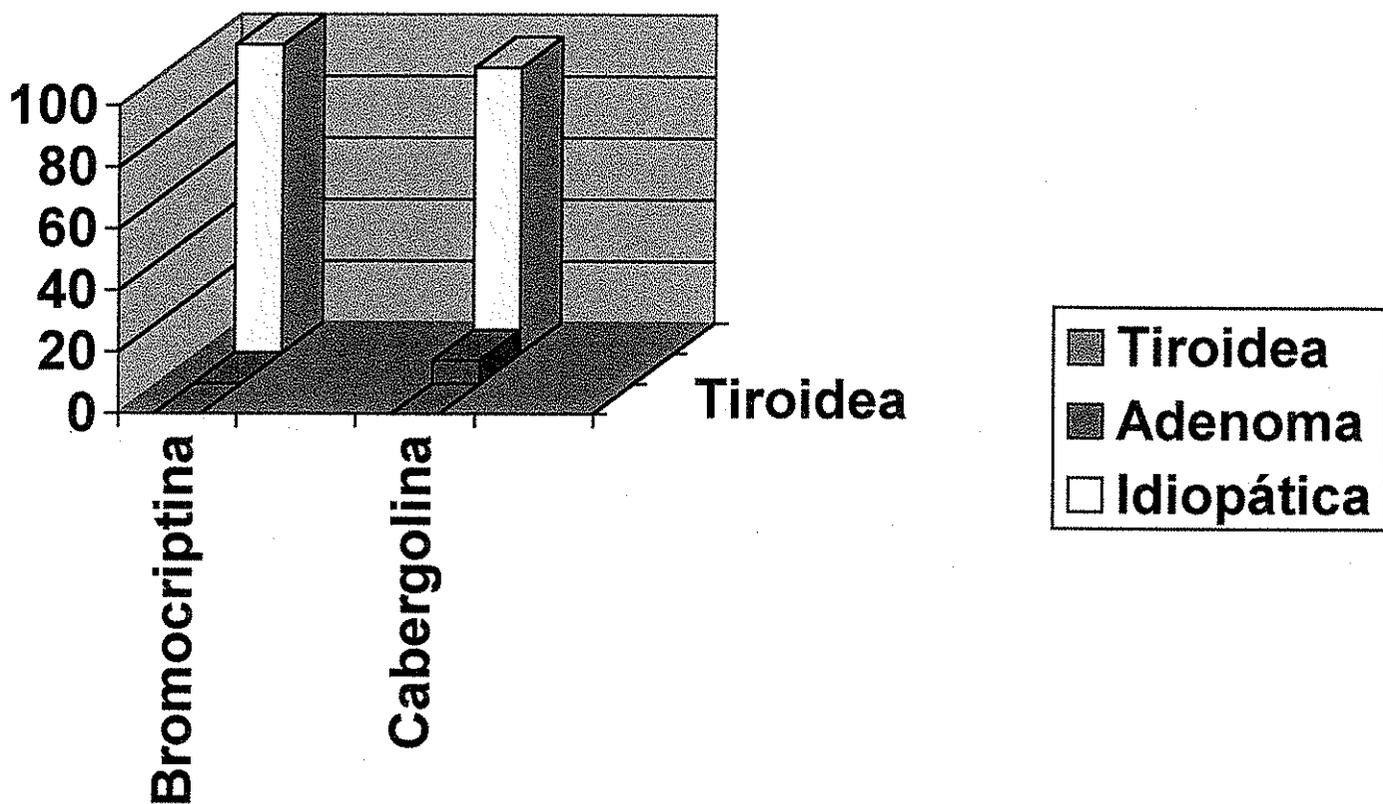


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA No. 6

ETIOLOGIA DE LA HIPERPROLACTINEMIA

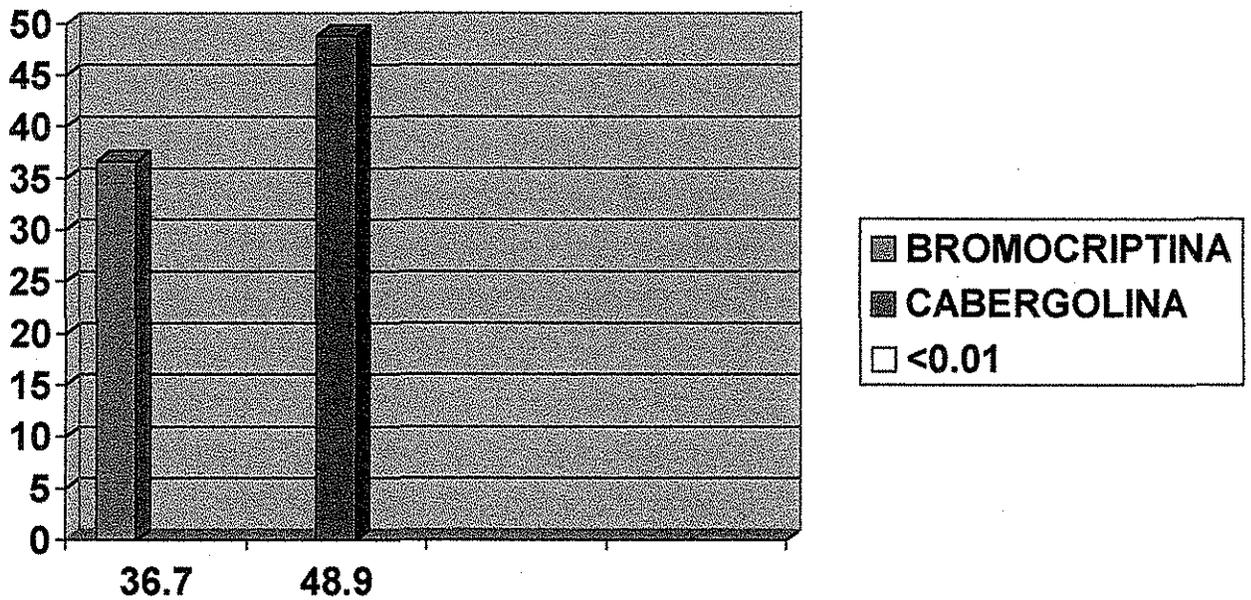
(porcentaje)



TESIS CON
... ..

GRAFICA NO 7

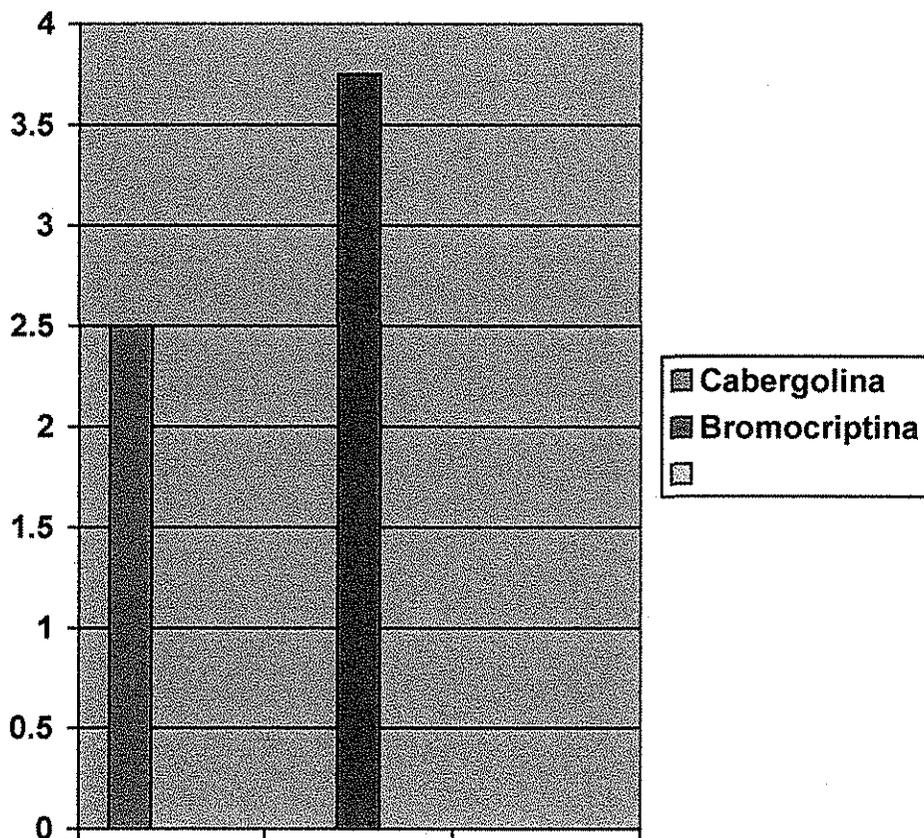
NIVELES SERICOS DE PROLACTINA.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICO NO. 8

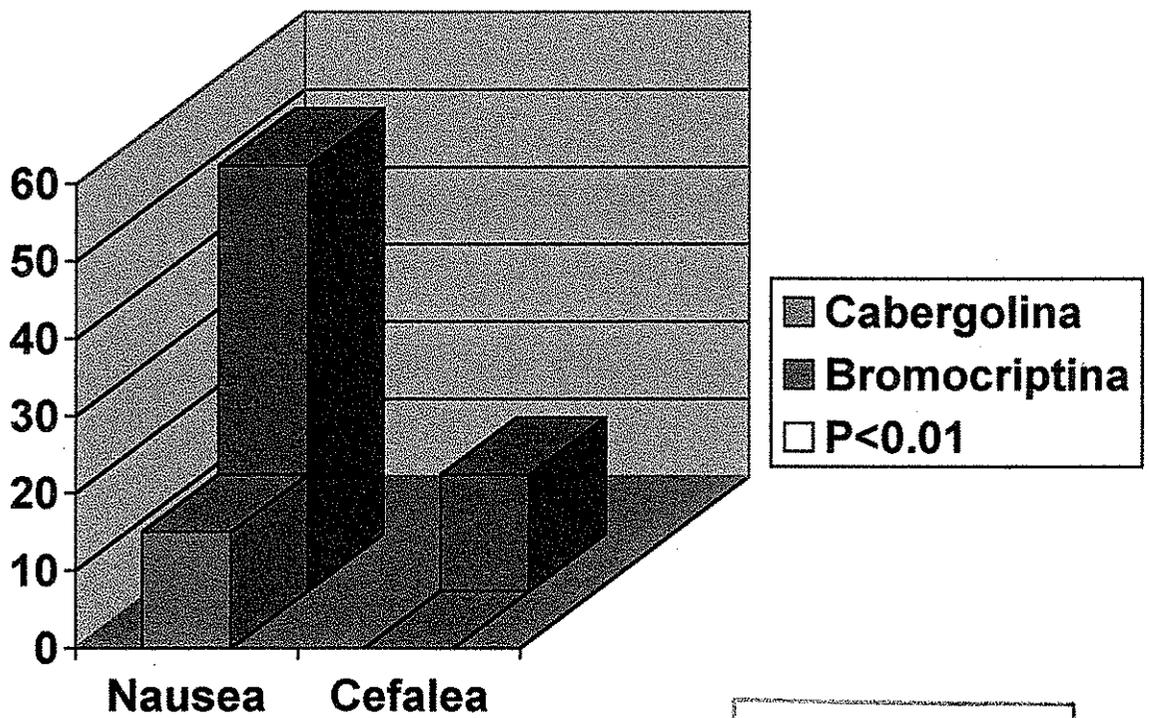
DOSIS MAXIMA.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICO NO 9.

EFFECTOS INDESEABLES.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN