



11213₉
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

DEPARTAMENTO CLÍNICO DE ENDOCRINOLOGÍA

"CABERGOLINA EN PACIENTES PORTADORES DE
PROLACTINOMA RESISTENTES O INTOLERANTES A LA
BROMOCRIPTINA"

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRILOGÍA

PRESENTA:

DR. MANUEL ANTONIO CERVERA CETINA

ASESORES:

DR. DAVID GONZÁLEZ BÁRCENA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENCRINOLOGÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO CLÍNICO DE ENDOCRINOLOGÍA

DR. FRANCISCO VELÁZQUEZ CHÁVEZ
DRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES TAPIA GONZÁLEZ



IMSS

MÉXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SEPTIEMBRE 2003

1



Universidad Nacional
Autónoma de México



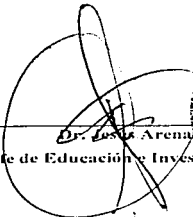
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso


DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

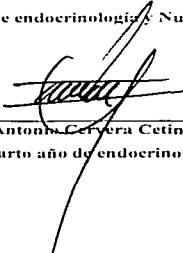
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

HOJA DE FIRMAS


Dr. José Arenal Osuna
Jefe de Educación e Investigación Médicas


Dr. David González Bárcena
Titular del curso de endocrinología y Nutrición


Dr. Manuel Antonio Cervera Cetina
Residente del cuarto año de endocrinología

Número definitivo de protocolo 2003-690-0060

Autorizo a la Dirección General de Biblioteca
UNAM a difundir en formato electrónico el
contenido de mi tesis.

NOMBRE: Manuel Antonio
Cervera Cetina

FECHA: 01/10/03

FIRMA: 

TESIS CON
FALLA DE OXIGEN

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO LA RAZA
DEPTO. CLINICO DE ENDOCRINOLOGIA



Agradezco a Dios por la complejidad del ser humano y por la oportunidad de prevenir, corregir y remediar la falta de armonía en su creación...

agradezco a mi familia, en especial a mis padres y hermanos por las raíces y las señales en el camino...

agradezco a todos mis maestros y compañeros por su ayuda y porque siempre hay algo que aprenderles...

agradezco por la oportunidad al Instituto Mexicano del Seguro Social, en quien me he formado y a quien pienso dedicarle gran parte de mi vida...

porque un trabajo de esta magnitud no es obra de una sola persona, agradezco a mis asesores por su tiempo, confianza e invaluable apoyo para su realización.

Dedico este esfuerzo y años de trabajo a mi esposa Rosalba y mi hijo Luis Antonio, que supieron soportar mi ausencia hasta el final sin egoísmo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

HOJA DE FIRMAS	2
DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS	3
INDICE	4
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	7
OBJETIVOS DEL ESTUDIO	12
MATERIAL Y MÉTODO	13
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	27
BIBLIOGRAFÍA	30

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

TÍTULO. Cabergolina en pacientes portadores de prolactinoma resistentes o intolerantes a la bromocriptina.

OBJETIVO. Determinar la efectividad de la cabergolina para disminuir signos y síntomas de hiperprolactinemia, efectos adversos previos por el uso de bromocriptina y los niveles de prolactina sérica en pacientes con prolactinomas resistentes o intolerantes a bromocriptina.

MATERIAL Y MÉTODO. Se tomaron, por conveniencia, de la consulta externa de la clínica de Endocrinología, 27 mujeres resistentes o intolerantes a bromocriptina con hiperprolactinemia por diagnóstico hipofisario, tamostreado, y se inició tratamiento con cabergolina, hasta 1 mg, a la semana dividido en dos dosis durante 6 meses. Se registraron basal y cada mes hasta completar 6 meses: signos y síntomas, efectos adversos y valores de prolactina sérica y. Las cifras de prolactina se sometieron a una prueba de normalidad de Shapiro-Wilk y debido a que no mostraron esta distribución se sometieron a prueba de Kruskal-Wallis. Posteriormente las mismas cifras se redujeron a logaritmo con base 10, mostrando distribución normal, por lo que se les realizó un análisis de varianza.

RESULTADOS. Se estudiaron 27 pacientes: 2 varones y 25 mujeres, con edad promedio de 36 años y 2 años de diagnóstico. 10 eran resistentes y 11 intolerantes, 5 tenían macroprolactinomas de los que 4 habían sido intervenidos por vía transfenoidal. De los pacientes resistentes 2 nunca descendieron sus cifras de prolactina, sin embargo mejoraron en los parámetros clínicos. La prolactina inicial fue en promedio de 114,8 en resistentes y 61,45 en intolerantes, con descensos al mes de 24,78 y 9,7 respectivamente, los cuales continuaron descendiendo hasta el final del estudio. El 24% de los pacientes tenían galactorrea previa al tratamiento y ninguna al final del mismo. 11 mujeres tenían ciclos menstruales regulares, 4 epimenorrea y 6 amenorrea; al final del estudio solo una permaneció con amenorrea. Las pacientes en edad fértil usaron medios anticonceptivos de barrera durante el estudio por lo que no se registró ningún embarazo que ameritara suspender el tratamiento. La disminución de la libido se presentó en 40% de los pacientes al diagnóstico y en ninguno desde el 4º mes de tratamiento. Igual evolución se observó con los efectos adversos, reportándose al final del estudio 12,8% de cefalea y constipación nasal, ninguno reportó constipación rectal, vértigo, náusea ni vómito.

CONCLUSIONES. En pacientes con prolactinomas resistentes o intolerantes a la bromocriptina, la cabergolina es eficaz para disminuir los niveles de prolactina, los datos clínicos de hiperprolactinemia y los efectos adversos que presentaban por el uso de bromocriptina desde el primer mes de tratamiento.

Palabras clave: Cabergolina, resistencia a bromocriptina, prolactinomas, hiperprolactinemia, efectos adversos.

ABSTRACT

TITLE. Cabergoline in patients with prolactinoma resistant or intolerant to bromocriptine.

OBJECTIVE. To assess cabergoline's clinical affectivity and serie prolactin lowering effects in patients with prolactinoma resistant or intolerant to bromocriptine.

RESEARCH DESIGN AND METHODS. We took, in a convenience fashion patients attending to the endocrinology clinic in our hospital for hyperprolactinaemia with an image demonstrated microadenoma, we chose the intolerant ones or tested them for bromocriptine resistance if they was resistant and started cabergoline at confirmation. 1 mg week, divided in two doses for 6 months. Hyperprolactinaemia signs and symptoms, serie prolactin levels and adverse effects were recorded monthly 1, 3, 6 and until the end of study. Serie prolactin levels were submitted to a Shapiro-Wilk test and the rest to a Levene-Wallis test. Same prolactin data were then transformed to 10th logarithm for showing a normal trend so they were used in a variance test.

FINDINGS. Twenty seven patients were studied, 2 male and 25 female, with mean age 36 years and 5 came from diagnostic. 10 patients were resistant and 11 intolerant, 5 had macroprolactinomas (from 2 to 4 had been operated before, by trans-sphenoidal approach all of them). 15% from the resistant group normalized their prolactin levels, but improve well in all clinical parameters. Initial mean prolactin levels were 114.8 ng/ml in the resistant group and 61.48 in intolerants, with lowering of 67.8 y 77 at first month treatment respectively, keeping on descending until the end of study. Twenty percent of patients had galactorrhea before treatment and none at the end, 11 had regular menses, 4 amenorrhea and 6 amenorrhea at the end of study just one kept on amenorrhea. There were no pregnancies that justified study stopping ought to fertile age women use of mechanical anticonception. 14 patients 10% of patients had libido impairment and none from 4th month of treatment. Same result was observed in adverse effects with only 12.5% headache y nasal constipation at the 6th month. Only 2 explained of intestinal constipation, dizziness, nausea y vomiting at the 6th month. There are no study excluded because of adverse effects.

CONCLUSIONS. We conclude that in patients with prolactinomas resistant or intolerant to bromocriptine, cabergoline is effective in lowering serie prolactin levels from the first month of use, the way was observed notably in hyperprolactinaemia clinical data and bromocriptine adverse effects.

Key words. Cabergoline, bromocriptine resistance, prolactinomas, hyperprolactinaemia, adverse effects.

ANTECEDENTES.

La hiperprolactinemia es el desorden más común del eje hipotálamo-hipófisis, ocurre más frecuentemente en mujeres que en hombres.^(1, 2) La prevalencia varía con la población estudiada desde 0.4% en la población general hasta 9-17% en mujeres con problemas reproductivos.^(1, 3) El adenoma productor de prolactina (PRL) representa el 60% de todos los adenomas hipofisarios⁽⁴⁾, el 10% de todos los tumores intracraneales⁽⁵⁾ y es la causa más común de hiperprolactinemia^(1, 6), ocasionando en quienes lo padecen desde el clásico síndrome de amenorrea-galactorrea, con infertilidad y defectos visuales por efecto de masa tumoral, hasta osteoporosis en los de larga evolución.⁽⁷⁾ Cuando se diagnostica hiperprolactinemia, el 50% de los casos se debe a microprolactinomas que por tomografía simple y contrastado de la silla turca son menores de 1 cm., el 20% se debe a macroprolactinomas que son iguales o mayores de 1 cm. y en el 30% no se conoce la causa.^(4, 6) Los macroprolactinomas son más frecuentes en el varón. Los beneficios del tratamiento como reducción de hasta 80% de las cifras iniciales de PRL y la reducción en el tamaño del adenoma son similares independientemente del medicamento utilizado.⁽⁸⁾

El tratamiento de elección para los prolactinomas es el farmacológico, le sigue el quirúrgico y la radioterapia.^(1, 3, 4, 9) De los tratamientos disponibles los más efectivos son los agonistas de receptores de dopamina, que entre otras acciones inhiben la síntesis de DNA y proteínas de la célula en la que actúan.^(1, 3, 4, 6, 9) Los receptores de dopamina son de dos tipos denominados D₁ y D₂ y se encuentran distribuidos en la mayoría de los órganos (tabla 1). Los prolactinomas, al igual que los factotropos normales, expresan receptores D₂ para dopamina^(4, 10, 11) los cuales suprimen la producción de PRL al ser estimulados (inhibición tónica), esta es la farmacodinamia de dichos medicamentos. Los beneficios observados son: disminución de la sintomatología producida por la hiperprolactinemia y la masa tumoral.^(1, 8, 10, 11) Dichos beneficios presentan proporciones variables de acuerdo al agente utilizado.⁽⁴⁾

9, 10, 13)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1. Distribución de receptores dopaminérgicos en diferentes órganos.

Órgano	Receptor D ₁	Receptor D ₂
Hipófisis	++	++++
Vascular	++++	++
Gastrointestinal	+++	++
Pulmonar	+++	+
Sistema nervioso central (SNC)	++	++++

La bromocriptina (BEC), derivado ergotamínico y primer agonista dopaminérgico utilizado y ampliamente estudiado es el estándar de oro para comparar nuevos medicamentos;^{114, 15, 16, 17} ha demostrado que su efecto puede mantenerse hasta 44 meses posteriores al uso prolongado, manteniendo niveles de PRL normales hasta en 25.8% de los microprolactinomas y 15.9% en los macroprolactinomas.¹¹⁸ Otro agonista dopaminérgico y derivado ergotamínico, de uso más reciente, es la cabergolina (CAB), que ha demostrado disminuir la PRL a valores normales hasta en 95% de los casos, regulariza los ciclos menstruales en el 82% y 58% de efectos adversos, dependiendo de la dosis con un máximo de 1 mg dos veces por semana¹¹⁹, mientras que su efecto se manifiesta desde las 3 primeras horas de una sola toma de 300 meg y hasta 7 días después.¹²⁰ Ambas han sido estudiadas solas y comparativamente: la BEC restaura la ovulación en 90% de los casos de infertilidad una vez descartadas otras causas¹¹, con una efectividad para reducir a la normalidad los niveles de PRL en 56.8% de los microprolactinomas y 46.44% de los macroprolactinomas¹¹³, mientras que la CAB ha demostrado efectividad en la reducción de los niveles de PRL en 90 y 82% respectivamente.¹¹³ Otros estudios comparativos hechos exclusivamente en macroprolactinomas mostraron mejor respuesta de CAB en todos los puntos de corte en pacientes vírgenes a tratamiento en comparación a los demás grupos: la normoprolactinemia se alcanzó en 1 a 6 meses de tratamiento en 80.8% de los pacientes

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

virgenes a tratamiento, 94.7% en intolerantes a la BEC, 51.3% en resistentes a la misma y 82.1% de los que respondieron a BEC inicialmente pero suspendieron el tratamiento por motivos no médicos: la reducción de al menos 80% del tamaño tumoral inicial (definición de reducción significativa) y la desaparición completa del tumor tuvieron la misma distribución.⁽¹⁰⁾ Los defectos del campo visual se reportaron mejorar en 73.3% de los pacientes con BEC en comparación de un 89.5% usando CAB.⁽¹¹⁾ Esto explica que en pacientes resistentes a la bromocriptina, la cabergolina es una buena opción, lo que se ha demostrado en otros estudios.^(21, 22, 23) Otra comparación entre cabergolina y bromocriptina demostró disminuir más rápido y en mayor porcentaje la PRL: 83% con CAB vs. 59% con BEC, mejoró la ovulación 72 vs. 52% respectivamente, restauró más los ciclos menstruales 7% de amenorrea vs. 16% y presentó menos efectos adversos 68 vs. 78% a 16 semanas de tratamiento.⁽²⁴⁾ La cabergolina es más efectiva que otros agonistas de nueva generación como la quinagolida para reducir los niveles de PRL, el tamaño de micro y macroprolactinomas y tiene menos efectos adversos.⁽²⁵⁾ Los efectos adversos de la cabergolina y la bromocriptina, son similares: náusea, vómito, hipotensión postural que puede cursar con lipotimia, insomnio, congestión nasal, vértigo, pesadillas y síntomas psiquiátricos hasta el desarrollo de verdaderas psicosis. Estos efectos adversos pueden evitarse con una dosificación cuidadosa, progresivamente mayor y administración nocturna de preferencia, con el uso prolongado estos síntomas van menguando.^(1, 20) Los efectos secundarios se reportan de 21.8% en pacientes con BEC y 3.3% de los pacientes con CAB.⁽⁹⁾

A pesar de la efectividad reportada en los estudios clínicos, se encuentra resistencia a ambos fármacos de 10 a 20% aproximadamente, con cifras de hasta 43% en pacientes usando BEC.⁽¹³⁾ La resistencia a los agonistas dopaminérgicos se puede diagnosticar mediante estudios histopatológicos de los tumores que demuestran ausencia de receptores D2 ya sea porque el tumor nunca los ha expresado o por su internalización ante el estímulo prolongado, sin embargo, ante las dificultades técnicas, de costo-

9

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

beneficio y clínicas evidentes de dichos procedimientos, se han definido parámetros de laboratorio y ratamiento para diagnosticar resistencia.^(10, 13, 21, 22, 23)

- Se denomina resistencia a la BEC si los niveles de PRL sérica no descienden a valores normales o no hay disminución del tamaño tumoral posterior a seis meses de tratamiento con BEC a dosis de 7.5 mg. al día. En cuanto a la CAB, no se han establecido parámetros de resistencia, sin embargo, algunos estudios han demostrado que dosis mayores de 3 mg. a la semana no son útiles.⁽¹³⁾
- Se considera igualmente resistencia a la BEC si la reducción de los niveles séricos de PRL no es mayor de 50% de las cifras al diagnóstico.

Los estudios disponibles demuestran franca superioridad de la CAB sobre la BEC por una mayor disminución de los niveles séricos de PRL, menor frecuencia de efectos adversos y mayor número de pacientes con disminución del tamaño tumoral, aunque las cifras absolutas de PRL y el tamaño tumoral final se hayan reportado similares.^(10,13, 21, 22, 23) Estas diferencias se deben a que la BEC tiene una afinidad igual por los dos tipos de receptores de dopamina, mientras que la CAB es más afín a los D₂. Por ejemplo, la BEC estimula los receptores D₁ que se encuentran en tejido vascular o gastrointestinal y produce los efectos adversos que no se presentan con CAB, mientras que la CAB estimula los receptores D₂ que se encuentran en mayor cantidad en el SNC y la hipófisis, causando un mayor efecto en los adenomas y su producción hormonal.

Debido al porcentaje de resistencia más alto en pacientes con uso de BEC, es necesario encontrar ratamiento médico más efectivo al respecto, sin embargo, lo disponible al momento son otros agonistas dopaminérgicos y en especial ergotamínicos como la CAB, con el mismo mecanismo de acción teóricamente, pero mayor afinidad a los receptores D₂ y mayor vida media.^(10, 12, 23, 24) La

10

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

información que se tiene sobre la efectividad de CAB como tratamiento secundario en pacientes con resistencia a BEC es escasa, más aún en pacientes que requirieron de cirugía o radioterapia antes, durante o después del tratamiento médico, y no contamos con información de dichos datos en población mexicana.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVO GENERAL.

Determinar la efectividad de la cabergolina en pacientes portadores de prolactinoma resistentes o intolerantes a la bromocriptina.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Comprobar mediante criterios clínicos resistencia a la BEC en los pacientes que serán sometidos a tratamiento con CAB, o en su caso referencia de intolerancia a la BEC.
2. Registrar en los pacientes con resistencia o intolerancia a la BEC, antes del inicio de la CAB: los niveles séricos de PRL, los signos y síntomas de hiperprolactinemia y los efectos adversos del uso de la BEC.
3. Determinar mensualmente, posterior al inicio de la CAB en los pacientes con resistencia o intolerancia a la BEC: los niveles séricos de PRL, los signos y síntomas de hiperprolactinemia y los efectos adversos del uso de la CAB.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y MÉTODO

LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Departamento Clínico de Endocrinología y Departamento de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades, Centro Médico nacional "La Raza". De octubre del 2002 a junio del 2003. Los pacientes se tomaron al azar de la consulta externa de la clínica de neuroendocrinología.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. Pacientes con 16 ó más años, de cualquier género.
2. Pertenecientes a la consulta externa de endocrinología.
3. Con diagnóstico de hiperprolactinemia secundaria a micro o macroprolactinoma.
4. Pacientes tratados con BEC en quienes se demostró resistencia o intolerancia a la misma.
5. Que acepten participar en el estudio y hayan firmado su carta de consentimiento informado.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.

1. Pacientes menores de 16 años.
2. Pacientes con hiperprolactinemia en quienes no se haya podido demostrar micro o macroprolactinoma.
3. Pacientes con tratamiento quirúrgico o radioterapia previos.
4. Pacientes con enfermedades psiquiátricas demostradas mediante uso de medicación para tales fines o con manejo por médico psiquiatra.
5. Pacientes que no acepten participar en el estudio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Presencia de embarazo en el transcurso del estudio.
2. Pacientes que desistan de participar en el transcurso del estudio.
3. Pacientes que no presenten mejoría de los signos y síntomas de efecto de masa o con progresión rápida de los mismos indicando necesidad de cirugía en breve.
4. Pacientes que dejen de asistir a su control mensual.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Por el control de la maniobra: cuasiexperimental.

Por la captación de la información: prospectivo.

Por la medición del fenómeno en el tiempo: longitudinal.

Por la presencia de grupo control: sin grupo control.

Por la dirección del análisis: estudio de cohortes.

Por la ceguedad en la aplicación y evaluación de las maniobras: abierto.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Los pacientes con prolactinomas demostrados por tomografía axial computada o imagen de resonancia magnética nuclear de silla turca y con criterios de resistencia a la bromocriptina o aquejando importantes efectos adversos a la misma por los cuales quisieran suspenderla fueron invitados a participar al estudio conforme se fueran presentando a la consulta externa de la clínica de neuroendocrinología de nuestro hospital. Posterior a firmar el consentimiento informado, se citaban sin modificar su tratamiento para toma de prolactina basal y se les interrogaba sobre los efectos adversos o signos y síntomas de hiperprolactinemia a todos independientemente del motivo de ingreso al estudio, de igual forma se tomaban las características demográficas y de la enfermedad y se iniciaba tratamiento

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

con cabergolina sin periodo de lavado. Todos los pacientes usaron 0.25 mg. dos veces a la semana por una semana y aumentaban a 0.5 mg. dos veces a la semana sin cambiar la dosis hasta el final del estudio. Cada mes acudían con el envase de las tabletas, se verificaba que estuviera vacío, se tomaban muestras de prolactina y se repetía el interrogatorio antes mencionado. Las muestras se tomaban de una vena antecubital, se centrifugaban y el suero se congelaba hasta ser procesado. En medicina nuclear se proceso mediante un kit de radioinmunoanálisis comercial que tenía límites de ensayo de 0.5 ng/ml mínimo y 190 ng/ml como máximo. No se realizaron diluciones para verificar cifras mayores. No se realizaron estudios imagenológicos o campimetrías de control. Todas las mujeres con posibilidad de fertilidad fueron aconsejadas y referidas para el uso de métodos anticonceptivos de barrera con el fin de evitar embarazos que obligaran a suspender el estudio en ellas.

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

VARIABLES DEPENDIENTES.

1. Tratamiento con cabergolina.

- Concepto: es el tratamiento con CAB de los pacientes con prolactinoma que hayan demostrado resistencia a BEC.
- Definición operacional: el paciente recibirá dosis de 0.25 mg de CAB dos veces a la semana inicialmente, con progresión a 0.5 mg dos veces a la semana posteriormente, según la sintomatología del mismo.
- Tipo de variable: nominal
- Escala de medición: uso del medicamento por el paciente.

VARIABLES INDEPENDIENTES.

2. Niveles de prolactina.

- Concepto: niveles en suero de PRL.
- Definición operacional: medición en suero de los niveles de PRL, basal y de seguimiento por seis meses posterior al inicio de la CAB. Se toman como normales 15 ng/ml en el varón y 20 ng/ml en la mujer no embarazada.
- Tipo de variable: cuantitativa continua.
- Escala de medición: se mide mediante IRMA (anticuerpos monoclonales) en $\mu\text{UI/ml}$, las cuales se dividen entre 34 para convertirlas y reportarlas en ng/ml.

3. Signos y síntomas de hiperprolactinemia.

- Concepto: manifestaciones referidas por el paciente (síntomas) o halladas a la exploración física en el mismo, que se deben a la elevación sérica de prolactina.
- Definición operacional: los síntomas referidos por el pacientes, secundarios a hiperprolactinemia que se van a considerar son, cefalea, disminución de la libido, alteraciones menstruales del tipo de la opsomenorrea o amenorrea y disfunción eréctil. Los signos, igualmente secundarios a hiperprolactinemia, se encuentran en el paciente a la exploración física, tal es la galactorrea.
- Tipo de variable: nominal.
- Escala de medición: presencia o ausencia de los signos y síntomas.

4. Efectos adversos de la cabergolina.

- Concepto: síntomas molestos referidos por el paciente presentados posterior al uso de la cabergolina y que se atribuyen al uso de la misma.
- Definición operacional: síntomas molestos referidos por el paciente y que atribuye al uso de la CAB y que se atribuyen al uso de la misma.
- Tipo de variable: nominal.

- Ejección de medición: presencia o ausencia de los efectos adversos.

VARIABLES DE CONFUSIÓN.

5. Embarazo.
6. Lactancia.
7. Ingesta de alimentos.
8. Estimulación de los pezones.
9. Actividad sexual.
10. Hipotiroidismo.
11. Insuficiencia renal crónica.
12. Cirrosis hepática.
13. Mastopatía fibroquística.
14. Trauma del tórax.
15. Infecciones de la piel torácica como el Herpes Zoster.
16. Convulsiones.
17. Uso de fármacos que eleven la PRL como antagonistas de dopamina (fenotiazinas, metoclopramida, butirofenonas), depletors de dopamina (*α*-metildopa, reserpina), hormonas (antiandrógenos y estrógenos), verapamilo y opiáceos.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se requiere estimar un porcentaje, y contando con proporciones de estudios previos, la fórmula es:

$$N = s(1-s) \left| \frac{Z}{E} \right|^2$$

s = proporción de la variable a estudiar

e = error máximo a tolerar

Z = límite asociado a la confianza deseada

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Sustituyendo los valores de la fórmula, para un nivel de confianza del 95%, Z es igual a 1.96, e es igual a 0.05 y en estudios previos la efectividad de la cabergolina en pacientes resistentes a la bromocriptina es de 51.3%, por lo que s es 0.513. La cantidad de pacientes mínima a estudiar es de 19.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se usó el programa SPSS de Windows. Posterior a la aplicación de la base de datos se hicieron mediciones descriptivas con número de pacientes, valores de prolactina, presencia o ausencia de los signos y síntomas de hiperprolactinemia o efectos adversos interrogados a los pacientes. Debido a que el rango de los niveles de prolactina fue amplio, se pasaron por una prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, por demostrar distribución no normal se analizaron con una prueba de Kruskal-Wallis. Posteriormente los mismos valores se transformaron mediante elevarlos a logaritmo de 10 y sometiénolas a Shapiro-Wilk de nuevo, demostrando, entonces sí, distribución normal, por lo que se utilizó un análisis de varianza para determinar diferencias entre los grupos.

RESULTADOS.

Se estudiaron al inicio 27 pacientes, 27 el primer mes, 26 el segundo, 22 el tercero, 16 el cuarto, 11 el quinto y 8 el sexto. La reducción en el número de pacientes se debió a que la falta de abasto del medicamento impidió que llevaran su tratamiento de forma continua por lo que se excluían del estudio conforme lo suspendían. En este caso, es importante aclarar que ningún paciente abandonó el tratamiento por efectos adversos. La edad promedio fue de 36 años y el tiempo medio desde el diagnóstico de la hiperprolactinemia fue de 5 años. Del total inicial 25 eran mujeres y 2 varones, 16 pacientes eran resistentes y 11 intolerantes a BEC. Cinco tenían macroprolactinomas, cuatro habían sido intervenidos quirúrgicamente antes del estudio, todos con macroprolactinomas y todos por vía transestenooidal; 2 presentaron recidiva con evidencia imagenológica previa de resección completa. De los varones, ambos tenían macroprolactinomas, eran resistentes, fueron operados y presentaron recidiva. Del total de mujeres 14 estaban en edad fértil, de las cuales 7 habían cursado con dos embarazos: deseaban embarazarse 7, 6 nunca habían estado embarazadas y 1 refería 3 abortos (tabla 2).

Tabla 2 Características generales de la población de estudio. N=27

Variable	Frecuencia	%
Genero		
Hombre	2	7.4
Mujer	25	92.6
Resistencia-intolerancia		
Resistentes	16	59.3
Intolerantes	11	40.7
Crurgía previa	4	14.8
Tamaño del adenoma		
Microadenoma	22	81.5
Macroadenoma	5	18.5
Recidivas	2	7.4

La cifra inicial de prolactina en todos los pacientes fue en promedio de 98.48 ng/ml con un rango de 9 a 190 ng/ml, con descenso evidente desde el primer mes de tratamiento que se mantuvo en los siguientes meses. Dividiendo a los pacientes en intolerantes y resistentes, las cifras de PRL basales fueron de

11.45 vs. 114.5 respectivamente, descendiendo a 9.7 vs. 24.78 al mes de tratamiento con disminuciones progresivas en los siguientes. Solo uno de los varones y una de las mujeres persistieron con cifras de prolactina que sugieren resistencia, el varón se mantuvo con cifras de PRL elevadas los 6 meses y requirió ser reintervenido posterior al tiempo de tratamiento por datos de imagen de crecimiento tumoral, sin embargo, debido a la buena respuesta clínica del uso de cabergolina se mantuvo usándola; en cuanto a la mujer, que entró al estudio por resistencia, se siguió hasta el 5º mes (Tabla 3).

Tabla 3. Estadística Descriptiva de la Edad y los valores de Prolactina en los pacientes durante el seguimiento del estudio. N =27

Característica	Numero	Rango	Mediana	DE±	SW*	Log10	SWLog10†
Edad en años	27	18 - 69	35.93	12.06			
Lactina basal	27	0 - 190	98.48	62.38	0.060	1.8666	0.01
Cifras de prolactina al mes	27	0.1 - 164.7	25.755	36.022	0.010	1.0212	0.21
Cifras de prolactina al 2o mes	26	0.6 - 164.7	21.671	39.016	0.010	0.8266	0.459
Cifras de prolactina al 3o mes	22	0.1 - 179	17.22	37.64	0.010	0.8463	0.99
Cifras de prolactina al 4o mes	16	0.3 - 179.4	20.668	43.897	0.010	0.9705	0.261
Cifras de prolactina al 5o mes	11	0.7 - 179.4	42.275	59.042	0.010	1.1861	0.681
Cifras de prolactina al 6o mes	8	3 - 177	32.65	59.09	0.017	1.1082	0.335
Shapiro-Wilk							
Desviación estándar							
Logaritmo 10							

Para el análisis de las cifras de prolactina, estas fueron sometidas a una prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, la cual puso de manifiesto que tenían una distribución no normal. Inicialmente se realizó una prueba de Kruskal-Wallis con estos datos como estudio no paramétrico, con resultados que se describen más adelante; sin embargo, las cifras iniciales se transformaron mediante el logaritmo de 10 y se sometieron a prueba de Shapiro-Wilk de nuevo, presentando una distribución normal, entonces se realizó un ANOVA para establecer si existió diferencias debidas al uso de cabergolina entre los pacientes a lo largo de las mediciones hechas. Los resultados se explican más adelante.

En la evaluación antes de iniciar la cabergolina ninguno de los varones tuvo galactorrea, mientras que estaba presente en 18 y ausente en 6. Las alteraciones menstruales fueron opsomenorrea en 4 pacientes.

amenorrea en 6. 11 tenían ciclos regulares, 3 estaban ya en la menopausia y 1 estaba histerectomizada. Seis pacientes no tenían actividad sexual y 11 referían la libido disminuida (tabla 4). En cuanto a los efectos adversos, usando BEC y antes del tratamiento con cabergolina la distribución se observa en la tabla 5.

Todos los pacientes iniciaron la cabergolina de forma inmediata a la suspensión de la bromocriptina. La evaluación clínica en los 6 meses de seguimiento mostró notable mejoría en los datos de hiperprolactinemia: en el primer mes de tratamiento no tenían galactorrea 64% de los pacientes y ya ninguno desde el 5º mes. Lo mismo se observó en la menstruación, manteniendo ciclos regulares el 60% de las pacientes el primer mes y 66.7, 71.4, 66.7, 70 y 71.4% en los meses 2, 3, 4, 5 y 6 de seguimiento (tabla 6).

Tabla 4. Signos y síntomas basales de hiperprolactinemia. N=27

Signo o síntoma estudiado	Frecuencia	%
Galactorrea		
Ausente	6	24
Leve	6	24
Moderada	6	24
Espontánea	7	28
Alteraciones menstruales		
Ciclos regulares	11	44
Opsomenorrea	4	16
Amenorrea	6	24
Menopausia	3	12
Histerectomía	1	4
Libido disminuida		
Si	11	40.7
No	10	37
Diferido	6	22.2
Cefalea		
Ausente	9	33.3
Presente	18	66.7

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 5. Efectos adversos basales. N=27

Signo o sintoma estudiado	Frecuencia	%
Vértigo		
Ausente	19	70.4
Presente	8	29.6
Náusea		
Presente	21	77.8
Ausente	6	22.2
Vómito		
Presente	7	25.9
Ausente	20	74.1
Hipotensión postural		
Ausente	1	3.7
Presente	26	96.3
Constipación		
Intestinal	3	11.1
Nasal	10	37
Ausente	14	51.9

El porcentaje faltante de regularización de ciclos menstruales en el sexto mes corresponde a las pacientes con menopausia e histerectomía y ninguna de las restantes tenía alteraciones menstruales al finalizar el estudio, solo una de ellas persistió con amenorrea, se trató de una mujer de 32 años cuyos niveles de prolactina disminuyeron efectivamente. La libido se encontraba disminuida en el primer mes de tratamiento en 14.8% y desde el cuarto mes ya ninguno se quejaba de esta afección. Debido a que no se ha aprobado el uso de cabergolina durante el embarazo, las mujeres en edad fértil utilizaron medios mecánicos de contracepción durante el estudio y ninguna se embarazó (tabla 6). La evolución de los efectos adversos fue similar a la de los datos de hiperprolactinemia: 63% de los pacientes se quejaban de cefalea al primer mes de tratamiento, con una reducción drástica hasta el 11.5% al segundo mes, manteniéndose alrededor de dicha cifra para terminar en 12.5% (solo un paciente) al sexto mes. Se quejaron de vértigo 37% de los pacientes al primer mes y al sexto ya ninguno lo presentaba. En el primer mes de tratamiento 29.6 y 3.7% presentaban náusea y vómito, con ausencia completa de estos efectos adversos al quinto mes. La constipación intestinal disminuyó a 0 al cuarto mes con valor al primero de 14.8% y la nasal a 12.5% al final del seguimiento con valor al primero de 70.4%. Ningún paciente presentó durante el seguimiento algún efecto adverso nuevo.

Tabla 7. Evolución durante el estudio de las variables clínicas.

VARIABLE	1er MES	2° MES	3er MES	4° MES	5° MES	6° MES
GALACTORREA						
AUSENTE (%)	16(64)	17(70.8)	19(90.5)	15(100)	10(100)	7(100)
LEVE (%)	7 (28)	6(25)	1(4.8)	0	0	
MODERADA (%)	2 (8)	1(4.2)	1(4.8)	0	0	
ESPONTÁNEA (%)	0	0	0	0	0	
ALTERACIONES MENSTRUALES						
CICLOS REGULARES (%)	15(60)	16(66.7)	15(71.4)	10(66.7)	7(70)	5(71.4)
OPSONOMORREA (%)	2(8)	2(8.3)	2(9.5)	2(13.3)	0	0
AMENORREA (%)	4(16)	3(12.5)	2(9.5)	1(6.7)	1(10)	1(14.3)
MENOPAUSIA (%)	3(12)	2(8.3)	1(4.8)	1(6.7)	1(10)	1(14.3)
HISTERECTOMIA (%)	1(4)	1(4.2)	1(4.8)	1(6.7)	1(10)	0
DISMINUCION DE LA LIBIDO						
SI	4(14.8)	2(7.7)	1(4.5)	0	0	0
NO	3(11.1)	18(69.2)	15(68.2)	12(75)	9(81.8)	6(75)
DIFERIDO	6(22.2)	6(23.1)	6(27.3)	4(25)	2(18.2)	2(25)
CEFALEA						
SI	17(63)	3(11.5)	3(13.6)	1(6.3)	1(9.1)	1(12.5)
NO	10(37)	23(88.5)	19(86.4)	15(93.8)	10(90.9)	7(87.5)
VERTIGO						
SI	10(37)	3(11.5)	3(13.6)	0	0	0
NO	17(63)	23(88.5)	19(86.4)	16(100)	11(100)	8(100)
NAÚSEA						
SI	8(29.6)	3(11.5)	3(13.6)	2(12.5)	0	0
NO	19(70.4)	23(88.5)	19(86.4)	14(87.5)	11(100)	8(100)
VÓMITO						
SI	1(3.7)	0	0	0	0	0
NO	26(96.3)	26(100)	22(100)	16(100)	11(100)	8(100)
CONSTIPACION						
INTESTINAL	4(14.8)	4(15.4)	1(4.5)	0	0	0
NASAL	19(70.4)	4(15.4)	2(9.1)	1(6.3)	2(18.2)	1(12.5)
NO	4(14.8)	18(69.2)	19(86.4)	15(93.8)	9(81.8)	7(87.5)

Como se mencionó previamente, las cifras de prolactina fueron estudiadas con prueba de Kruskal-Wallis después de presentar distribución no normal con una prueba de Shapiro-Wilk (tabla 2). Los resultados fueron estadísticamente significativos para diferencias entre los grupos con una $p < 0.01$. Se observa en la tabla 7 que el promedio de rangos de la mediana fue siempre mayor en las cifras basales que en los meses restantes, con disminución máxima del mismo al primer mes, lo que explica no solo que existe una diferencia entre todos los grupos, sino que cada mes de tratamiento tuvo rangos de prolactina menores de la basal, efecto debido al uso de cabergolina. Los rangos mayores en los últimos meses se deben a que en ellos se midieron más pacientes resistentes que intolerantes (tomar por

ejemplo 7 vs. 1 al sexto mes), los cuales tienen cifras mayores de prolactina y ocasionan un sesgo en las mediciones (Figura 1).

Tabla 7. Cifras de prolactina obtenidas cada mes.

Basal	1er mes	2º mes	3er mes	4º mes	5º mes	6º mes
19	0.05	0.6	0.5	1.2	0.9	3.3
18.1	1.2	0.7	1.14	3.5	1.8	4
22.5	1.3	0.8	1.56	4.3	4.8	6
24	1.8	1	2	4.9	5.8	6.6
26.2	2	1.15	2.1	4.9	8.4	11.4
29	2	1.3	2.5	5.1	27	24.4
30.6	2.4	1.4	3.9	5.7	55.4	28.5
36.7	13.7	2	5	5.8	58.3	177
48	4.2	3.9	5.1	8.5	122.5	
51.8	5.4	4.4	5.6	11.9	179.4	
76.6	7.3	4.7	7.32	25		
85.4	9	5.4	9.2	27.6		
90	9.1	6	12.2	42.2		
100	10.5	7.5	14.6	179.4		
100.2	12.2	8.9	14.7			
115	14.5	10	17			
119.3	15.3	11.5	25.2			
126.2	19.03	17.8	30.5			
164	35	18.6	39.3			
164	38	22.5	179			
164	38	26.1				
164	44.31	31.1				
164.7	44.7	34.1				
170.6	55	50.3				
179	70	127				
190	84.6	164.7				
190	164.7					
94.96	60.39	60.58	61.7	62.47	75.05	62.63
N ₁ = 27	n ₁ = 26	n ₂ = 26	n ₃ = 20	n ₄ = 14	n ₅ = 10	n ₆ = 8

Para hacer rangos más homogéneos de los niveles de PRL se elevaron estos a logaritmo de 10, y mostraron una distribución normal, se sometieron a ANOVA, demostrándose de nuevo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (p menor de 0.01, Figuras 2 y 3). Con esto de nuevo se encuentra efecto de la cabergolina sobre las cifras de PRL encontradas, siendo las medias y su rango menores en los meses subsiguientes a tratamiento que en la basal. Posterior al análisis del grupo total, se evaluó el efecto de la cabergolina observado sobre los niveles de PRL para ver si hubo diferencias en los pacientes con resistencia vs. Los pacientes con intolerancia, por lo que se realizó una prueba U de Mann-Whitney (tabla 8).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

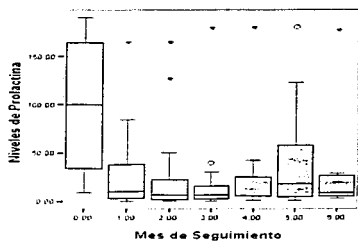


Figura 1. Niveles de prolactina basales (0) y en cada mes de tratamiento con cabergolina. * indica los casos extremos dentro de las dos DE. * indica los casos extremos fuera de las mismas.

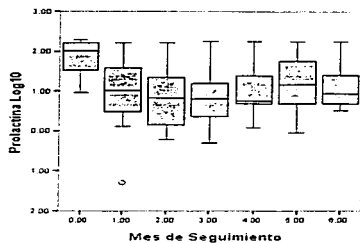


Figura 2. Logaritmo 10 de niveles de prolactina basales (0) y en cada mes de tratamiento con cabergolina. * indica los casos extremos dentro de las dos DE.

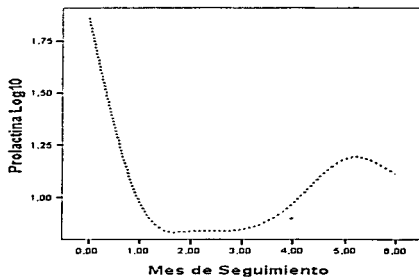


Figura 3. Representación gráfica de la disminución de Prolactina a través del periodo de seguimiento del estudio con el uso de Cabergolina

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

sta puso de manifiesto que las medias de los rangos desde la basal y en cada mes de tratamiento fueron diferentes y menores en el grupo de intolerantes que en el de resistentes, por lo que el efecto de la cabergolina se interpreta de mayor intensidad en los primeros, lo cual esperabamos encontrar y se sospechaba por los promedios de prolactina dispares en ambos grupos observados en la tabla 3.

Tabla 8. Comparacion de rangos de medias de PRL basal y cada mes de tratamiento.

Niveles de prolactina		N	Rango de medias
1 ^{er} mes	Resistentes	10	17,03
	Intolerantes	11	9,59
	Total	27	
2 ^o mes	Resistentes	15	16,53
	Intolerantes	11	9,36
	Total	26	
3 ^{er} mes	Resistentes	13	13,77
	Intolerantes	9	8,22
	Total	22	
4 ^o mes	Resistentes	12	10,00
	Intolerantes	4	4,00
	Total	16	
5 ^o mes	Resistentes	8	7,13
	Intolerantes	3	3,00
	Total	11	
6 ^o mes	Resistentes	7	4,71
	Intolerantes	1	3,00
	Total	8	

Otra observación a la tabla 8 es que los rangos de medias fueron disminuyendo progresivamente cada mes, interpretándose disminución progresiva de las cifras de PRL en ambos grupos, efecto ya inferido le las Figuras 1-3.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN.

Como una justificación básica de este estudio, está la elevada frecuencia de pacientes con prolactinomas que tienen importantes efectos adversos o resistencia a la BEC y que la usan debido a que era el único medicamento disponible para el tratamiento de los mismos. Las complicaciones derivadas de esto son claras: la resistencia a BEC lleva a la persistencia de síntomas de hiperprolactinemia e infertilidad y expone al paciente a daños potencialmente peores como la osteoporosis y el efecto de masa del tumor que requiere cirugía que no cura la enfermedad y no está exenta de complicaciones; para los pacientes con intolerancia el caso es igual. Sabemos que la CAB, como representante de los agonistas D2 de nueva generación no solo tiene menos efectos adversos que la bromocriptina⁽¹⁾, sino que es 30% más efectiva cuando se usa en pacientes sin tratamiento previo que en pacientes con resistencia⁽¹⁰⁾, sin embargo, a veces se sigue usando en quienes han demostrado intolerancia o resistencia, por se considera de vital importancia determinar su efecto en estos grupos de pacientes para saber que rutas terapéuticas se deben tomar en de la práctica clínica.

En el estudio observamos que de 27 pacientes estudiados solo 2 (7.4%) persistieron con cifras de prolactina elevadas, ambos resistentes. El varón tuvo que ser reintervenido a los 6 meses de terminado el estudio por deterioro del síndrome quiasmático con el que cursaba y crecimiento del tumor, pero siguió usando el medicamento por mejoría clínica notable. La mujer solo recibió 5 meses de tratamiento, sin embargo también tuvo mejoría clínica evidente. Como no se hicieron diluciones, el hecho de tener cifras más altas que el límite del ensayo no quiere decir que los pacientes no hayan tenido realmente disminuciones de prolactina (como ejemplo, cifras iniciales de 900 ng/ml y posteriores menores pero aún sobre el punto de corte del ensayo), lo cual es posible dada la mejoría clínica de ambos. Este porcentaje es mucho más bajo que el encontrado en otros estudios. Las pruebas estadísticas realizadas ponen en evidencia diferencias reales entre los grupos, con promedios menores

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

le PRL en todos los meses de tratamiento, especialmente en el 1er mes; las elevaciones leves desde este en los meses restantes pueden explicarse porque con la progresión del tratamiento eran muchos más los pacientes resistentes que siguieron en el estudio que los intolerantes (tabla 7), los cuales mantuvieron siempre cifras ligeramente mayores que los segundos. Aún así la prolactina se mantuvo siempre menor que en la basal (gráficas 1,2 y 3). Estos resultados se interpretan como que las disminuciones se deben a la intervención: el tratamiento con CAB.

En el aspecto clínico, las disminuciones en los efectos adversos y en los signos y síntomas de hiperprolactinemia fueron muy claros: al final del estudio nadie presentaba galactorrea, disminución de libido, vértigo, náusea o vómito. Solo una paciente de 32 años permaneció amenorréica, pero tuvo disminución efectiva de la PRL y mejoró clínicamente por lo que no se descarta que la amenorrea tuviera otras causas. Solo una paciente se quejaba de cefalea y otra de constipación nasal, ambos casos similares al anterior: tuvieron disminuciones importantes de la prolactina y mejoría en otros aspectos clínicos, por lo que otras causas de los mismos deben de excluirse. Es de importancia mencionar que ningún paciente salió del estudio por efectos adversos de la cabergolina y nadie presentó alguno que no presentara al inicio del tratamiento. Aunque, debido al tiempo del estudio (6 meses), no fue posible hacer controles tomográficos ni campimétricos de los pacientes, ninguno requirió estudios urgentes por datos de efecto de masa tumoral. Entre los objetivos de este estudio no está la mejoría en la fertilidad que se observa al tratar esta patología, sin embargo, debido a la regularización menstrual de las pacientes, y de las demás características clínicas, podemos inferir que realmente la hay, y aunque no está permitido el uso de la cabergolina durante el embarazo, sabemos que su efecto se mantiene por largo tiempo después de suspendida,^(19,20) lo que hace factible su uso con fines de procreación en pacientes con resistencia o intolerancia a la bromocriptina. La CAB recupera la secreción de hormona del crecimiento que se pierde cuando se tratan prolactinomas,⁽²⁰⁾ y tiene potencial aplicación en patologías que cursan con PRL elevada o con deficiencia de dopamina como el polihidramnios, la

mastopatía fibroquística incluso si cursa con PRL normal, la proliferación y agresividad del cáncer colorrectal, de mama y los linfomas, la miomatosis uterina, el lupus eritematoso sistémico,^{17,111} la artritis reumatoide, la Enfermedad de Parkinson y la Enfermedad de Alzheimer, el rechazo de trasplantes e incluso se ha sugerido que forma parte de la etiología de la fibrosis quística.

Se concluye que la CAB, a dosis de 0.5 mg, dos veces a la semana es eficaz en disminuir los niveles de prolactina y los signos y síntomas de hiperprolactinemia en pacientes con resistencia o intolerancia a la BEC y produce menos efectos adversos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Agradecemos al Dr. Juan Díaz Salazar (Farmacia México) por proporcionarnos la cabergolina para la realización de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Biller BM, Luciano AA. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999;44:1075-84.
2. Luciano AA. Clinical presentation of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999;44:1085-90.
3. Crosignani PG. Management of hyperprolactinemia in infertility. *J Reprod Med* 1999;44:1116-20.
4. Shimon I, Melded S. Management of pituitary tumors. *Ann Intern Med* 1998;129:472-83.
5. Asa S, Ezzat S. The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas. *Endocr Rev* 1998;19:798-827.
6. Zaccur AH. Indications for surgery in the treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999;44:1127-31.
7. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M et al. Prolactin (PRL) and its receptor:actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev* 1998;19:225-68.
8. Pinzone J, Katznelson I, Danila D, et al. Primary medical treatment of micro and macroprolactinomas in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3053-7.
9. Webster J. Dopamine agonist therapy in hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999;44:1105-10.
10. Colao AM, Di Sarno A, Landi ML, et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists:a prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2247-53.
11. Ben-Ionathan N, Hnasko R. Dopamine as a Prolactin (PRL) Inhibitor. *Endocr Rev* 2001;22:724-63.
12. Strofin M, Dostert P, Barone D, et al. In vivo interaction of cabergoline with rat brain dopamine receptors labelled with [³H]N-n-propylorapomorphina. *European J Pharmacol* 1990;187:399-408.
13. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia:prevalence, clinical definition and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5256-61.
14. Vance ML, Evans W, Thorner M. Bromocriptine. *Ann Intern Med* 1984;100:78-91.
15. Cunnah D, Besser G. Management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 1991;34:231-5.

-
16. Molitch M, Thorner M, Wilson C. Management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:996-1000.
 17. Colao A, Annunziato L, Lombardi G. Treatment of prolactinomas. *Ann Med* 1998;30:452-9.
 18. Passos V, Souza J, Musolino N, et al. Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3578-82.
 19. European multicentre cabergoline dose-finding study group. Dose-dependent suppression of serum prolactin by cabergoline in hyperprolactinaemia: a placebo controlled, double blind, multicentre study. *Clin Endocrinol* 1992;37:534-41.
 20. Ferrari C, Barbieri C, Caldara M, et al. Long-lasting prolactin-lowering effect of cabergoline, a new dopamine agonist, in hyperprolactinemic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:941-5.
 21. Delgrange E, Maïter D, Donekier J. Effects of the dopamine agonist cabergoline in patients with prolactinoma intolerant or resistant to bromocriptine. *Eur J Endocrinol* 1996;134:454-6.
 22. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, et al. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:876-83.
 23. Brue T, Pellegrini I, Gunz G, et al. Effects of dopamine agonists CV 205-502 in human prolactinomas resistant to bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:577-84.
 24. Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Eng J Med* 1994;331:904-9.
 25. Di Sarno A, Landi M, Marzullo P. The effect of quinagolide and cabergoline, two selective dopamine receptor type 2 agonists, in the treatment of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 2000;53:53-60.
 26. George L, Nicolai N, Scanlon M, et al. Recovery of growth hormone secretion following cabergoline treatment of macroprolactinomas. *Clin Endocrinol* 2000;53:595-9.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN