



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado
Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 “La Raza”

TESIS DE POSGRADO
No. de Registro: **R-2009-3504-30**

Para obtener el título de:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Título:
**USO DE CABERGOLINA EN PACIENTES CON HIPERPROLACTINEMIA QUE
PRESENTAN INTOLERANCIA A LA BROMOCRIPTINA**

Presenta: **DR. CHRISTIAN MOCTEZUMA MEZA**

Asesor: **DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ**

Investigadores asociados:
DR. SAUL VITAL REYES
DRA. LUZ MARIA LISSET CANO LOPEZ
DRA. OLIVIA MARIN ROMERO
DR. EDUARDO PEREZ FIGUEROA
DR. LUIS MIGUEL BEDIA SANCHEZ

México, D. F. Enero, 2010





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.

INDICE

Resumen	1
Marco teórico	2
Planteamiento del problema	5
Justificación	6
Objetivos	7
Hipótesis	8
Material y métodos	9
Aspectos éticos	13
Resultados	14
Discusión	26
Conclusiones	27
Bibliografía	28
Anexos	29

FIRMAS DE AUTORIZACION

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz
Jefe de la división de enseñanza e investigación en salud
UMAE HGO No. 3 CMN “La Raza” IMSS

Dr. Mario Manuel Matute González
Jefe de la división de enseñanza en salud
UMAE HGO No. 3 CMN “La Raza” IMSS

Dra. María Guadalupe Veloz Martínez
Jefe de la división de investigación en salud
UMAE HGO No. 3 CMN “La Raza” IMSS

Dr. Oscar Arturo Martínez Rodríguez
Director general
UMAE HGO No. 3 CMN “La Raza” IMSS

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Por ayudarme a perseverar hasta el final en cada etapa del aprendizaje de la especialidad

A mi esposa y mi hija

Por su paciencia y cariño en todos los momentos a quienes también dedico este trabajo de investigación.

A mis padres

Por su apoyo y motivación para hacer la especialidad en Ginecología y Obstetricia.

I. RESUMEN

USO DE CABERGOLINA EN PACIENTES CON HIPERPROLACTINEMIA MAYOR DE 40 ng/mL QUE PRESENTAN INTOLERANCIA A LA BROMOCRIPTINA

INTRODUCCION: La hiperprolactinemia es el desorden endocrino más común del eje hipotálamo hipófisis. Puede causar amenorrea, infertilidad y galactorrea en mujeres. La principal terapéutica para su disminución ha sido el uso de bromocriptina, la cual se debe administrar hasta dos o tres veces al día. Algunos efectos adversos de este fármaco como la cefalea, vértigo y náusea no pueden ser tolerados en cerca del 10% de los pacientes. La cabergolina es una ergolina sintética que muestra alta especificidad y afinidad por el receptor D2 de la dopamina. Es un inhibidor potente, de la secreción de prolactina, es de acción prolongada y ha presentado menores efectos adversos al administrarse en pacientes con hiperprolactinemia.

OBJETIVO: Analizar la tolerancia de la cabergolina en pacientes con hiperprolactinemia e intolerancia al uso de la bromocriptina.

METODO: Se realizó un estudio observacional, retroprospectivo y longitudinal en pacientes con hiperprolactinemia mayor de 40 ng/mL, que previamente utilizaron bromocriptina y presentaron intolerancia a la misma. Previo periodo de lavado se administró dosis de impregnación de 0.5 mg de cabergolina y posteriormente dosis de 0.25 mg dos veces a la semana durante seis meses con ajustes de dosis. Se aplicó un Test con escala análogo visual de los efectos adversos y se midió la concentración sérica de Prolactina por mes. Se llevó a cabo de enero a septiembre de 2009, en la consulta externa del servicio de Biología de la Reproducción del HGO No. 3 “La Raza”. El análisis estadístico se realizó en SPSS e incluyó la prueba de Chi cuadrada y t de Student.

RESULTADOS: Se incluyeron treinta pacientes. El nivel de prolactina disminuyó en un 90% después de seis meses de su uso comparado con el nivel basal ($p < 0.05$). La normalización sérica se obtuvo al segundo mes del uso de cabergolina. En nuestro estudio después de seis meses de tratamiento se presentó náusea como efecto adverso en un 3%, cefalea en un 4 %, mareo en un 10% y el vómito no se presentó en ninguna paciente al final del periodo de estudio ($p < 0.05$). La tolerancia al uso de cabergolina es 10% mayor en las pacientes con hiperprolactinemia mayor a 40 ng/mL e intolerancia a la bromocriptina. La intensidad de los efectos adversos fue menor comparada con la registrada al inicio del estudio. Ninguna paciente interrumpió el uso de cabergolina.

CONCLUSIONES: En las pacientes con hiperprolactinemia de 40 ng/ml o mayor con intolerancia a la bromocriptina, el uso de cabergolina en el esquema y dosis habituales no produce efectos adversos en más del 10 %.

II. MARCO TEORICO

La prolactina es una hormona vital para preservar la vida humana ya que interviene en la regulación de la reproducción y participa en la nutrición básica durante etapas iniciales de la vida vía lactopoyesis. Al desarrollarse el radioinmunoanálisis como metodología para poder cuantificar los niveles de prolactina en plasma se logró conocer aspectos fisiológicos de esta hormona y precisar su significado clínico. Se encontró que podía elevarse en otros estados como hipotiroidismo, desnutrición, estrés, amenorrea sin galactorrea, galactorrea sin amenorrea, post cirugía, poliquistosis ovárica, acromegalia, diabetes mellitas y con la ingesta de tranquilizantes, antidepresivos y preparados estrogénicos. También se relacionó como causa frecuente de infertilidad. (1).

La hiperprolactinemia es el desorden endocrino mas común del eje hipotálamo hipófisis. Los síntomas son amenorrea, infertilidad y galactorrea en mujeres, así como disminución de la libido e impotencia en los hombres (2). Las mujeres con hiperprolactinemia (prolactina plasmática mayor de 20 nanogramos/mL) se presentan clásicamente con alteraciones menstruales. Se encuentra hiperprolactinemia en 15 a 20% de las mujeres con amenorrea secundaria o con oligomenorrea, aproximadamente en 30% con galactorrea o infertilidad y en 75% con amenorrea galactorrea (3).

El hipogonadismo asociado a la hiperprolactinemia es resultado de la reducción de la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina del hipotálamo. Esta a su vez disminuye la liberación de la hormona luteinizante y de la hormona folículo estimulante. Puesto que el control de la tasa de liberación de GnRH es importante para la maduración folicular y la ovulación, la pérdida de esta función probablemente explica la elevada incidencia de anovulación y alteraciones menstruales en las mujeres hiperprolactinélicas. La galactorrea se presenta en 30 a 80% de las mujeres con hiperprolactinemia. Para que ocurra se requieren niveles de prolactina superiores a 25 nanogramos/mL. (3)

Las causas más comunes de hiperprolactinemia son adenomas hipofisarios secretores de prolactina (prolactinomas), hiperprolactinemia idiopática y fármacos. Otras causas menos frecuentes son el hipotiroidismo primario y tumores que comprimen la hipófisis (4).

Anteriormente la cirugía transesfenoidal era el tratamiento de elección para pacientes con prolactinomas, sin embargo la hiperprolactinemia recurre en uno a cinco años después de la cirugía en el 10 a 50% de los pacientes con microprolactinomas y el 20 al 91% de pacientes con macroprolactinomas (4).

La principal terapéutica avanzada para el manejo de la hiperprolactinemia ha sido el descubrimiento de fármacos efectivos. El alcaloide semisintético bromocriptina ha

sido el fármaco estándar para reducir la hiperprolactinemia. Es un agonista dopaminérgico activo que no solo inhibe la síntesis y secreción de prolactina sino también reduce la síntesis celular del DNA y el tamaño tumoral (5). Debido a su vida media corta la bromocriptina se debe dar hasta dos o tres veces al día. Algunos efectos adversos como la cefalea, vértigo y náusea no pueden ser tolerados en cerca del 10% de los pacientes. (6)

Adicionalmente, la bromocriptina (BREC) no es suficiente para normalizar la hiperprolactinemia en algunos pacientes (7). Se han desarrollado otros agonistas dopaminérgicos como la lisurida, metergolina, tergurida y pergolida, sin embargo con menor eficiencia que bromocriptina. (8)

La cabergolina es una ergolina sintética que muestra alta especificidad y afinidad por el receptor D2 de la dopamina. Es un inhibidor potente y de acción prolongada de la secreción de prolactina. Los mecanismos celulares por los que los agentes dopaminérgicos inhiben la secreción de prolactina son controvertidos. Se cree que la estimulación de los receptores D2 de los lactotrofos hipofisarios por agentes dopaminérgicos reduce la actividad de la adenilato ciclasa, que a su vez, disminuye los niveles intracelulares de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC). Los efectos de la disminución de la prolactina ocurren rápidamente, y después de una dosis única pueden ser evidentes al final del seguimiento (21 días) en mujeres púerperas, y en 14 días en pacientes con hiperprolactinemia (9).

En un estudio comparativo realizado en Inglaterra, la cabergolina en dosis de 0.5 a 1.0 mg dos veces por semana, fue más eficaz que la bromocriptina 2.5 a 5.0 mg dos veces al día en el tratamiento de la amenorrea hiperprolactinémica, reestableciendo los ciclos ovulatorios en 72% de las mujeres y normalizando los niveles de prolactina plasmática en 83%, en comparación con 52% y 58%, respectivamente, con bromocriptina. En la prevención de la lactancia puerperal, una dosis única de cabergolina 1.0 mg fue igualmente eficaz que bromocriptina 2.5 mg dos veces al día durante 14 días. Se observó una incidencia menor de lactancia de rebote en la tercera semana posparto con cabergolina (10).

En otro estudio reciente sobre el tratamiento con cabergolina para el control de la hiperprolactinemia y la disminución del tamaño de prolactinoma, la intolerancia a la bromocriptina se presentó en el 78% de las pacientes y la intolerancia a la cabergolina en el 68%. De las pacientes en tratamiento con bromocriptina el 12% discontinuaron el tratamiento debido a los efectos adversos y en el grupo de la cabergolina solo 3%. La vida media farmacológica de la cabergolina de entre 63 y 69 horas después de la ingesta tiene como ventaja la disminución en el número de ingestas en comparación con la bromocriptina cuya vida media oscila entre 2 y 3 horas. (11, 12)

Velázquez y colaboradores encontraron poca incidencia de efectos secundarios en pacientes con uso de cabergolina portadores de prolactinoma resistentes o intolerantes a bromocriptina, de los cuales el 50% disminuyó el valor de prolactina doce veces el valor al cabo de tres meses y en quienes los signos atribuibles a la hiperprolactinemia mejoraron significativamente. (13)

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En un Hospital de tercer nivel como el Hospital de Gineco Obstetricia Número 3 Centro Médico Nacional La Raza existe una población considerable que padece hiperprolactinemia. La bromocriptina es el estándar farmacológico de tratamiento para la hiperprolactinemia, teniendo, entre sus desventajas, la ingesta en repetidas ocasiones durante el mismo día así como la aparición de efectos secundarios que en ocasiones llevan a la paciente a disminuir la dosis o abandonarlo. Hasta el 78% de las pacientes en tratamiento con bromocriptina por hiperprolactinemia tienen efectos adversos que disminuyen su tolerabilidad. Ante el advenimiento del agonista dopaminérgico cabergolina y su disposición para nuestra población surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cual es la tolerancia del uso de Cabergolina en las pacientes con hiperprolactinemia mayor de 40 nanogramos/mL que presentan intolerancia a la Bromocriptina?

IV. JUSTIFICACION

Los resultados de este estudio permitirán conocer la tolerancia a la cabergolina en pacientes con intolerancia a la bromocriptina. Esto nos orientará en las alternativas terapéuticas de pacientes con hiperprolactinemia que suspenden los esquemas de tratamiento por esta razón, lo que en forma indirecta puede incrementar los costos de la atención médica institucional y retrasar la normalización de los niveles de prolactina.

V. OBJETIVO

Analizar la tolerancia de la cabergolina en pacientes con hiperprolactinemia e intolerancia al uso de la bromocriptina.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Conocer los efectos adversos del uso de cabergolina en las pacientes con hiperprolactinemia e intolerancia al uso de bromocriptina.

Determinar el porcentaje de tolerancia y adherencia al tratamiento con cabergolina de las pacientes con hiperprolactinemia e intolerancia al uso de bromocriptina.

VI. HIPOTESIS

La tolerancia al uso de cabergolina es 10% mayor en las pacientes con hiperprolactinemia mayor a 40 ng/mL e intolerancia a la bromocriptina

VII. MATERIAL Y METODOS

1. Diseño del estudio

Estudio observacional, retroproyectivo y longitudinal.

2. DEFINICION DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Medición (unidad)
Tratamiento con Cabergolina Variable independiente	Ingesta de una Ergolina sintética con alta afinidad por el receptor D2 de la dopamina que lo hace inhibidor y de acción prolongada potente de la secreción de prolactina.	Administración de cabergolina 0.25 mg dos veces por semana y ajuste de acuerdo a respuesta en los niveles de prolactina.	Numérica Cuantitativa Continua	miligramos
Tolerancia a cabergolina Variable dependiente	Conjunto de reacciones adversas al medicamento que no se presentan al administrarse como son efecto perjudicial o indeseado que aparece con las dosis habitualmente utilizadas para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento	Conjunto de reacciones adversas que no se presentan en el tratamiento con cabergolina, caracterizadas por náuseas, vómito, cefalea, dolor abdominal, mareo, dispepsia, astenia, que puede ser leve, moderada o severa de acuerdo a la escala análogo visual a la dosis de 0.25 mg dos veces por semana	Cualitativa Nominal	Si No

Adhesión al tratamiento con cabergolina Variable dependiente	Aceptación de la terapéutica que logra cumplimiento de la prescripción indicada por el médico con participación activa en el mismo, lo cual se realiza de forma voluntaria realizando los esfuerzos necesarios por parte del paciente para llevarlos a cabo	Cumplimiento completo y puntual de la administración de cabergolina 0.25 mg dos veces por semana, a la paciente, sin suspenderlo y con continuidad.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presente: Ausente: SI No
Nivel de prolactina Variable dependiente	Aumento en los niveles séricos de la hormona Prolactina mayor de 25 ng/ml	Aumento en los niveles séricos de la hormona Prolactina mayor de 40 ng/ml	Numérica Cuantitativa Continua	Nivel sérico de Prolactina expresado en ng/ml

3.UNIVERSO DE ESTUDIO

En nuestro estudio se incluyeron pacientes que cumplieron los criterios de inclusión por Hiperprolactinemia mayor de 40 ng/mL, que utilizaron bromocriptina y presentaron intolerancia a la misma, de la consulta externa del servicio de Biología de la Reproducción del HGO No. 3 “La Raza”, de enero a septiembre de 2009.

4. CRITERIOS DE INCLUSION

- A- Pacientes del servicio de Biología de la Reproducción
- B- Hiperprolactinemia mayor de 40 ng/ml.
- C-Candidatas a uso de agonista dopaminérgico
- D-Que hayan utilizado bromocriptina a dosis respuesta
- E-Que hayan desarrollado intolerancia a la bromocriptina

5. CRITERIOS DE NO INCLUSION

- A-Ingesta de medicamentos que intervengan en el metabolismo de la cabergolina
- B-Pacientes que se nieguen a participar
- C-Pacientes en lactancia menos de 6 meses previos a la inclusión al estudio
- D-Pacientes portadoras de adenoma candidatas a cirugía

6. CRITERIOS DE EXCLUSION

- A-Pacientes que no hayan cumplido el periodo de lavado farmacológico de por lo menos 15 días.
- B-Pacientes que hayan abandonado el tratamiento antes de 6 meses.
- C-Pacientes que no tengan completas sus determinaciones hormonales basales.

7.METODOLOGIA

Se identificaron a las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Se realizó el test análogo visual para identificar los efectos adversos así como su grado de intensidad.

Se aplicó el periodo de lavado farmacológico de por lo menos 15 días entre bromocriptina y cabergolina para la administración de ésta última.

Se determinó FSH, LH, estradiol, prolactina, testosterona y TSH sin medicamentos.

Se administró cabergolina a dosis de 0.5 mg la primera dosis y posteriormente 0.25 mg dos veces por semana en días y horario fijos.

Se realizó cita de seguimiento cada cuatro semanas con aplicación de la escala análogo visual.

Se determinaron de niveles séricos de prolactina cada cuatro semanas hasta completar 6 meses de tratamiento.

Se contaba con un grupo de pacientes que previamente cumplieron con los criterios de inclusión y en los que se realizó el estudio en forma retrospectiva y se obtuvieron previamente todos los resultados señalados en la hoja de recolección de datos tanto de forma inicial como en los meses siguientes.

Nuestro estudio fue entonces retroprolectivo ya que se reunieron ambos grupos de pacientes (prospectivo y retrospectivo).

8. AMBITO GEOGRAFICO

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

9. TIPO DE MUESTREO

Muestra no probabilística de casos consecutivos, incluyendo a todas las pacientes que ingresaron a protocolo de estudio por Hiperprolactinemia mayor de 40 ng/mL y con intolerancia a la Bromocriptina en el servicio de Biología de la Reproducción.

10. ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central así como analítica. Se midió dosis de tratamiento, tolerancia a la cabergolina (efectos adversos), adhesión al tratamiento, niveles de prolactina y el tiempo en que ocurrió la disminución. Para las variables numéricas se utilizó como prueba paramétrica la T de student y para las variables nominales la prueba no paramétrica de Chi cuadrada.

VIII. ASPECTOS ETICOS

Los procedimientos propuestos estuvieron de acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación en seres humanos y con la declaración de Helsinki de 1975 modificada en Tokio en 1984 y de acuerdo con los criterios de Núremberg.

El presente estudio no fue experimental y por lo tanto no modificó el tratamiento y seguimiento de las pacientes incluidas.

IX. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 30 pacientes. La media inicial del nivel de prolactina fue de 79.3 ng/ml (con un rango de 40 ng a 181 ng), observando una disminución de la media inicial de once veces al final del estudio (Tabla 3). La dosis inicial de administración de cabergolina fue de 0.5 mg como dosis de impregnación y posteriormente 0.25 mg dos veces por semana en días y horarios fijos como dosis de mantenimiento que se fue ajustando mensualmente de acuerdo a los niveles de prolactina como se observa en la tabla 2.

Al inicio del estudio con el antecedente de administración de bromocriptina se presentaba náusea como efecto adverso en un 83%, y después de seis meses de tratamiento solo en un 3% (Tabla 4). El vómito se encontraba en el 50% de las pacientes al inicio del estudio antes de la administración de cabergolina y no se presentó en ninguna paciente al final. La presentación de cefalea como efecto adverso se presentaba en un 80 % y, posterior de seis meses a cabergolina, solo se observó en el 4%. De la misma forma la presentación de mareo como efecto adverso era de un 87%, y al final del estudio, del 10%. La dispepsia y el dolor abdominal, que se encontraban presentes en un 37% y 53% respectivamente, no se produjeron en ninguna paciente al final del periodo de estudio. El porcentaje de afección de astenia era del 37% y al final del estudio solo del 3%. De acuerdo a nuestra hipótesis la tolerancia al uso de cabergolina es más del 10% en las pacientes con hiperprolactinemia mayor a 40 ng/mL lo cual se observó desde el primer mes de uso de éste último fármaco.

El 60% de las pacientes tuvieron algún efecto adverso. Los mas frecuentes fueron náusea, mareo y cefalea como se observa en la tabla 4. El porcentaje del grado de intensidad del efecto secundario, según la escala análogo visual, se muestran en la tabla 5. Vale la pena recalcar que, después del primer mes de tratamiento con cabergolina, solo el 10% de las pacientes que tuvieron náusea, el 7 % de las pacientes que tuvieron cefalea y el 20% de las pacientes que tuvieron mareo con bromocriptina, fueron severos.

Otros efectos secundarios reportados en porcentaje importante al suspender la bromocriptina fueron el vómito, astenia, dolor abdominal y dispepsia (Tabla 6). Para estos con el uso de cabergolina al primer mes el porcentaje de aparición en forma severa solo fue de 7% para vómito, ya que el resto de los síntomas no se presentaron en los meses siguientes con excepción de dos pacientes que presentaron dolor abdominal el cuarto mes.

Aplicando estadística analítica tipo t de student para comparar el nivel basal de bromocriptina con el nivel de prolactina a los 6 meses de tratamiento con cabergolina se encontró significancia estadística con un valor $P < 0.05$ ($P = 0.000$).

Aplicando Chi cuadrada en la variable cualitativa de tolerancia a la cabergolina para comparar la presentación de efectos adversos en la administración de bromocriptina con la presentación de efectos adversos a los 6 meses de tratamiento con cabergolina, se encontró significancia estadística con un valor $P < 0.05$, como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1

	Valor de P
Náusea	0.02
Vómito	0.001
Mareo	0.003
Cefalea	0.000
Dolor abdominal	0.01
Dispepsia	0.000
Astenia	0.000

Comparación con la presencia de efectos adversos con bromocriptina (antes de cabergolina) y seis meses después del uso de cabergolina.

Tabla 2
Características de la muestra

Variable universal	Porcentaje del total
Edad	Menores de 29 años
	87%
	De 30 años o mas
	13%
Escolaridad	Básica
	63%
	Media
	10%
	Superior
	27%
Ocupación:	Hogar
	46%
	Empleada
	46%
	Estudiante
	8%
Estado civil	Casadas
	90%
	Solteras
	10%

Tabla 3

Concentración media mensual de prolactina en pacientes con antecedente de intolerancia a la bromocriptina que iniciaron cabergolina

Concentración de PRL sin medicamentos	1er mes	2do mes	3er mes	4to mes	5to mes	6to mes	Posterior a 6 meses
79.3 ng/ml	26.9 ng/ml	11.7 ng/ml	10.9 ng/ml	10.4 ng/ml	9.2 ng/ml	8.7 ng/ml	7.8 ng/ml

Gráfica 1

Concentración mensual de Prolactina en pacientes con intolerancia a la bromocriptina que iniciaron uso de cabergolina

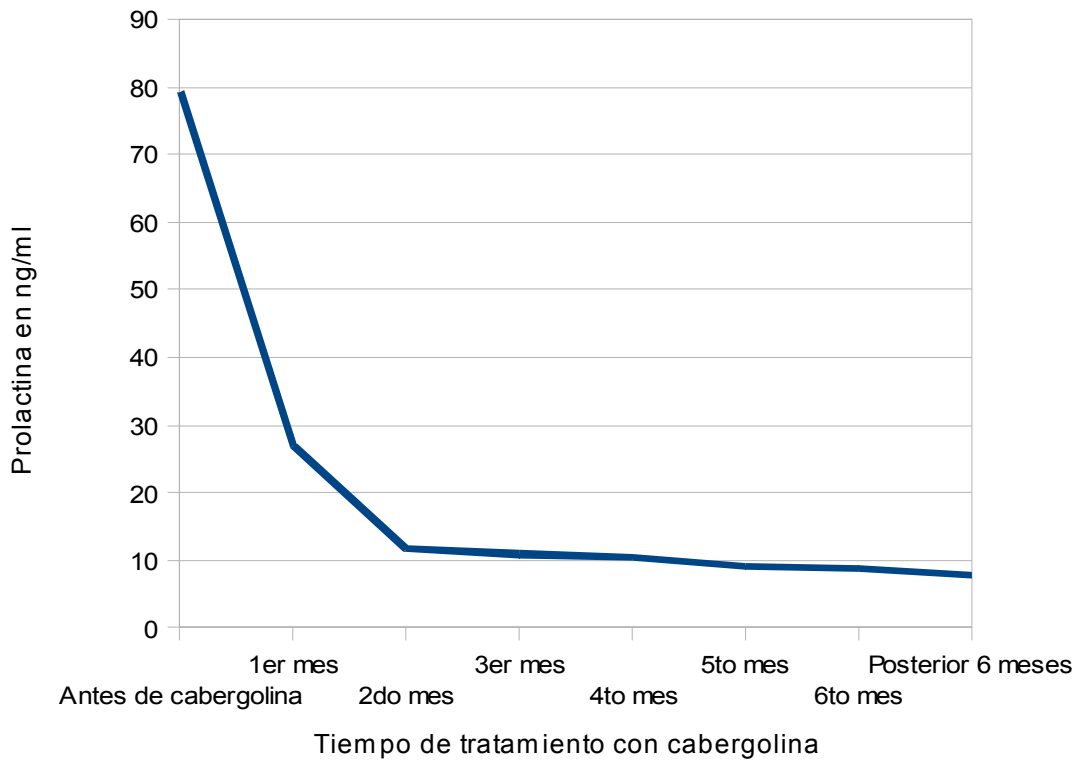


Tabla 4

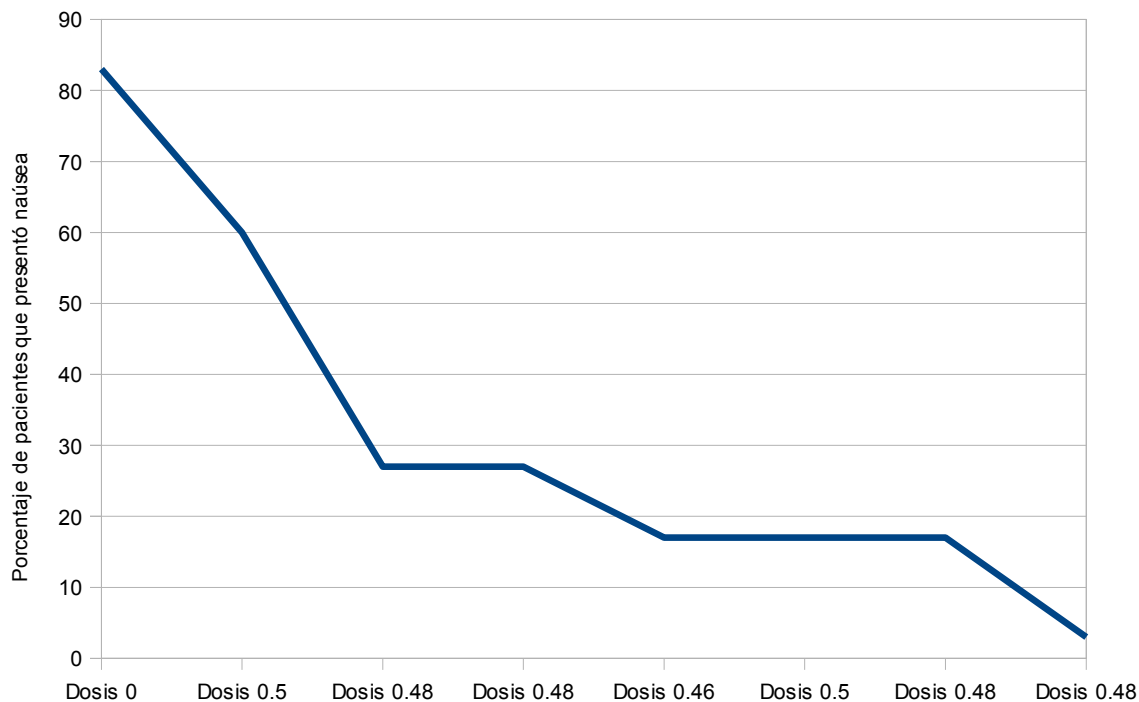
Dosis promedio de cabergolina por mes y porcentaje de la presentación de efectos adversos en las pacientes con antecedente de intolerancia a bromocriptina

	Con administración de Bromocriptina	Dosis por semana 1er mes	Dosis por semana 2do mes	Dosis por semana 3er mes	Dosis por semana 4to mes	Dosis por semana 5to mes	Dosis por semana 6to mes	Dosis por semana Posterior 6 meses
Dosis promedio de cabergolina mg/ml	0	0.5	0.48	0.48	0.46	0.5	0.48	0.48
Náusea %	83	60	27	27	17	17	17	3
Vómito %	50	13	16	0	3	0	0	0
Mareo %	87	40	23	27	13	7	3	10
Cefalea %	80	57	53	6	17	17	13	4
Dolor % abdominal	53	17	7	10	17	3	3	0
Dispepsia %	37	10	0	0	7	3	0	0
Astenia %	37	3	0	0	0	3	0	3

La dosis de cabergolina es el promedio semanal de administración después de la dosis de impregnación de 0.5 mg. en la primera toma, desde el primer al sexto mes.

Gráfica 2

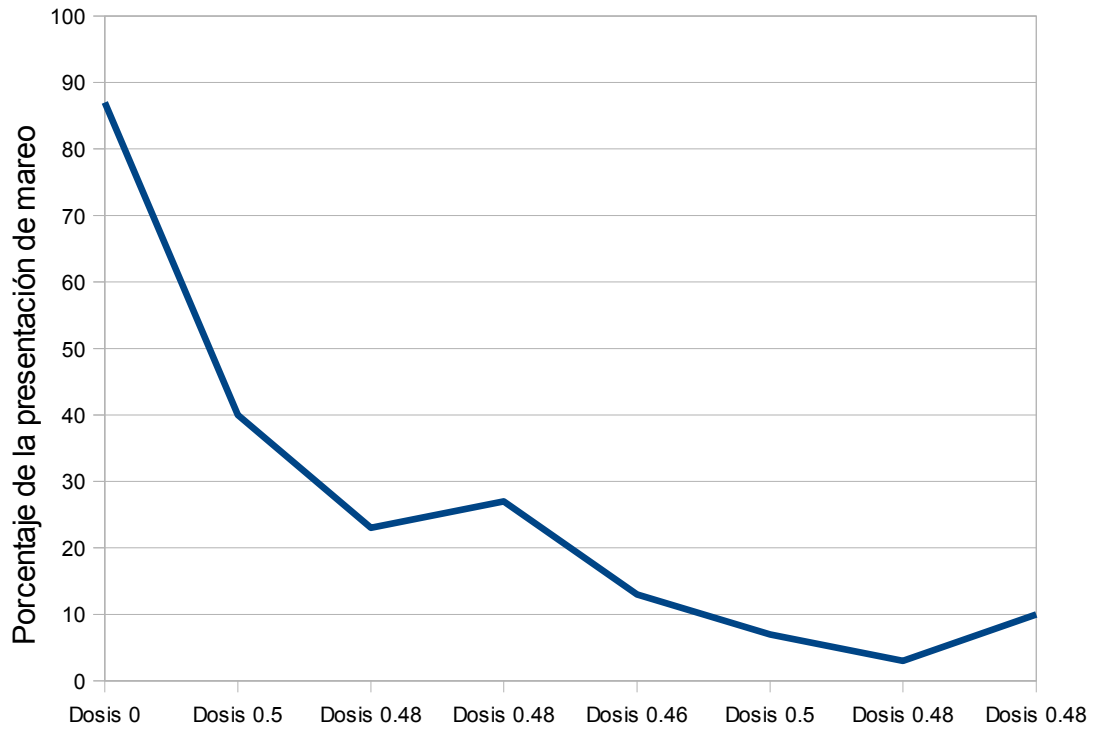
Dosis de cabergolina por semana en cada mes de tratamiento y porcentaje de la presentación de náuseas en las pacientes con antecedente de intolerancia a bromocriptina



La dosis de cabergolina es el promedio semanal de administración después de la dosis de impregnación de 0.5 mg. en la primera toma, desde el primer al sexto mes.

Gráfica 3

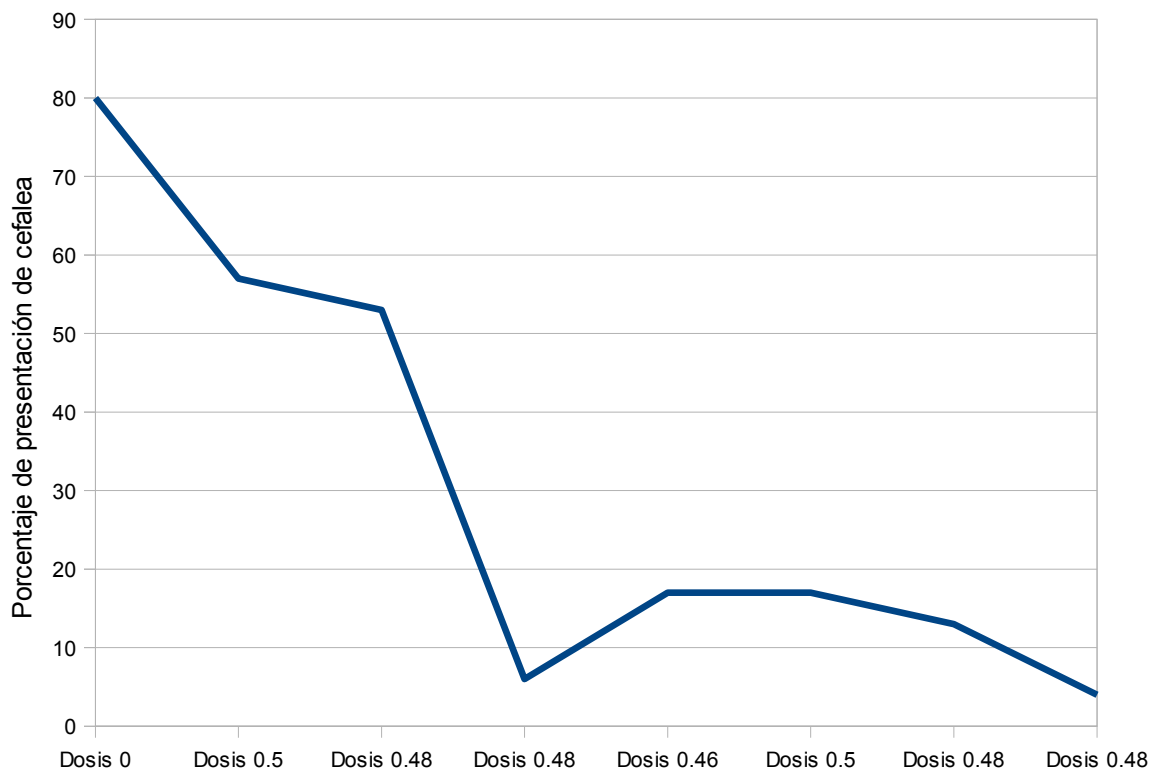
Dosis de cabergolina por semana en cada mes de tratamiento y porcentaje de la presentación de mareo en las pacientes con antecedente de intolerancia a bromocriptina



La dosis de cabergolina es el promedio semanal de administración después de la dosis de impregnación de 0.5 mg. en la primera toma, desde el primer al sexto mes.

Gráfica 4

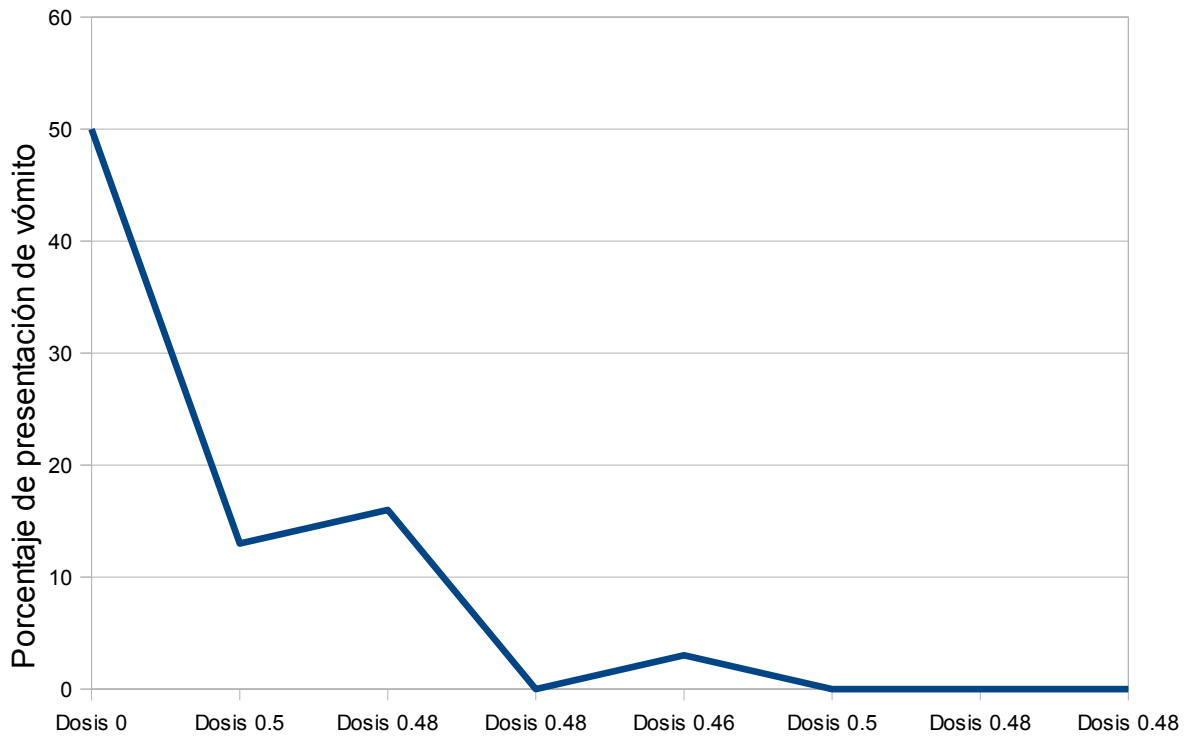
Dosis de cabergolina por semana en cada mes de tratamiento y porcentaje de la presentación de cefalea en las pacientes con antecedente de intolerancia a bromocriptina



La dosis de cabergolina es el promedio semanal de administración después de la dosis de impregnación de 0.5 mg. en la primera toma, desde el primer al sexto mes.

Gráfica 5

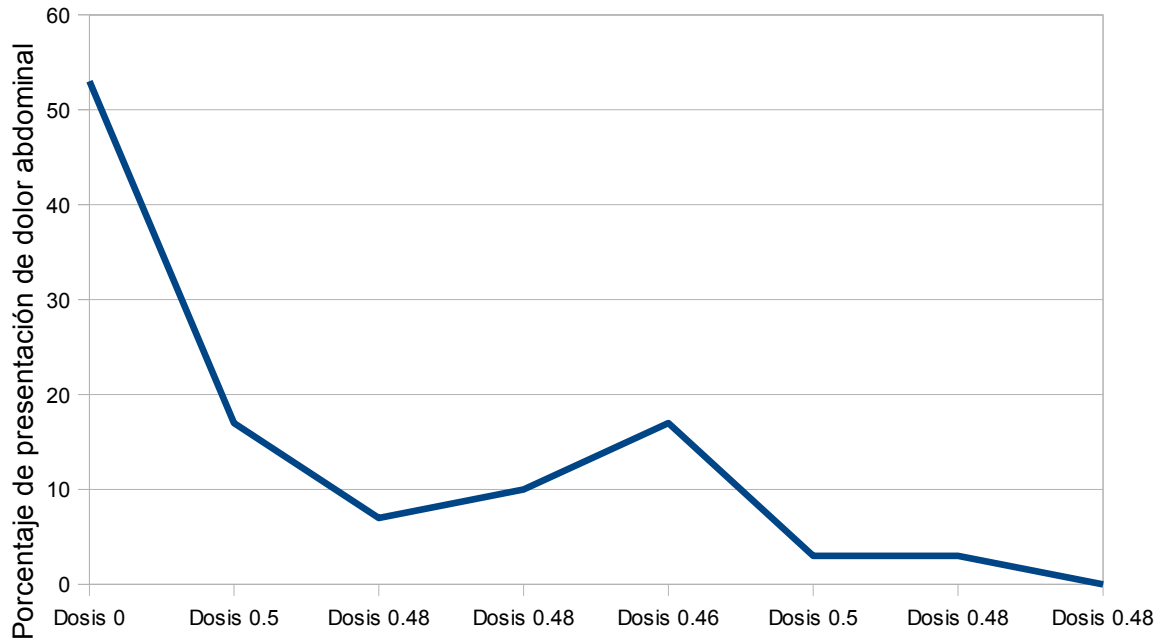
Dosis de cabergolina por semana en cada mes de tratamiento y porcentaje de la presentación de vómito en las pacientes con antecedente de intolerancia a bromocriptina



La dosis de cabergolina es el promedio semanal de administración después de la dosis de impregnación de 0.5 mg. en la primera toma, desde el primer al sexto mes.

Gráfica 6

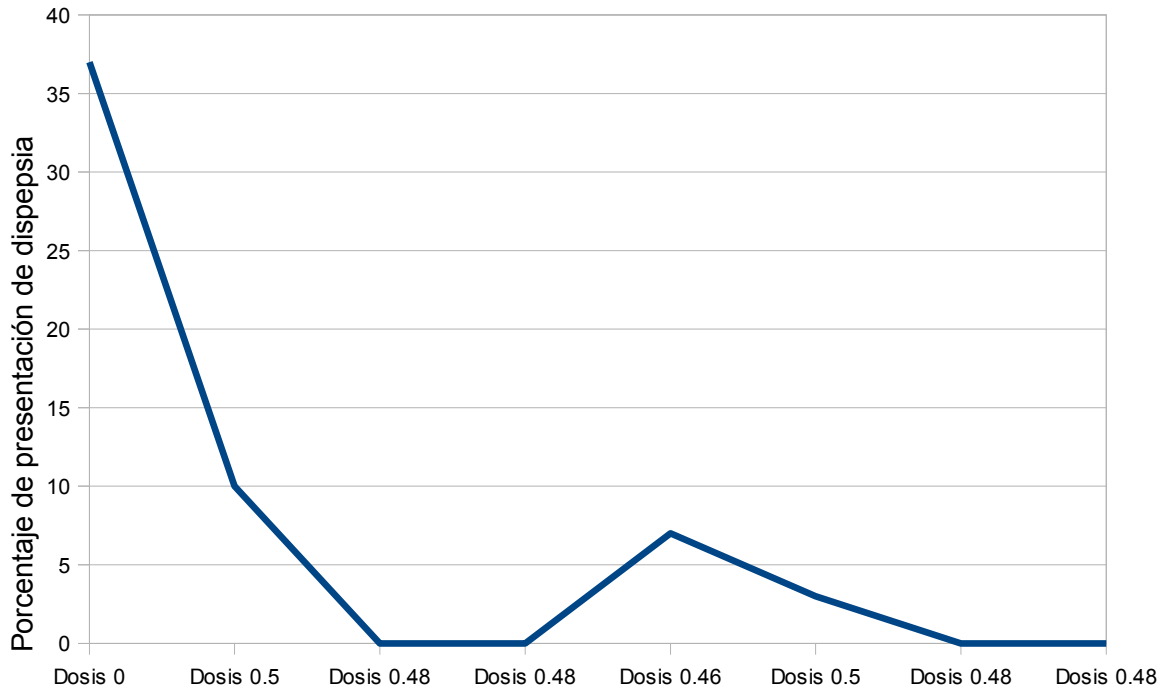
Dosis de cabergolina por semana en cada mes de tratamiento y porcentaje de la presentación de dolor abdominal en las pacientes con antecedente de intolerancia a bromocriptina



La dosis de cabergolina es el promedio semanal de administración después de la dosis de impregnación de 0.5 mg. en la primera toma, desde el primer al sexto mes.

Gráfica 7

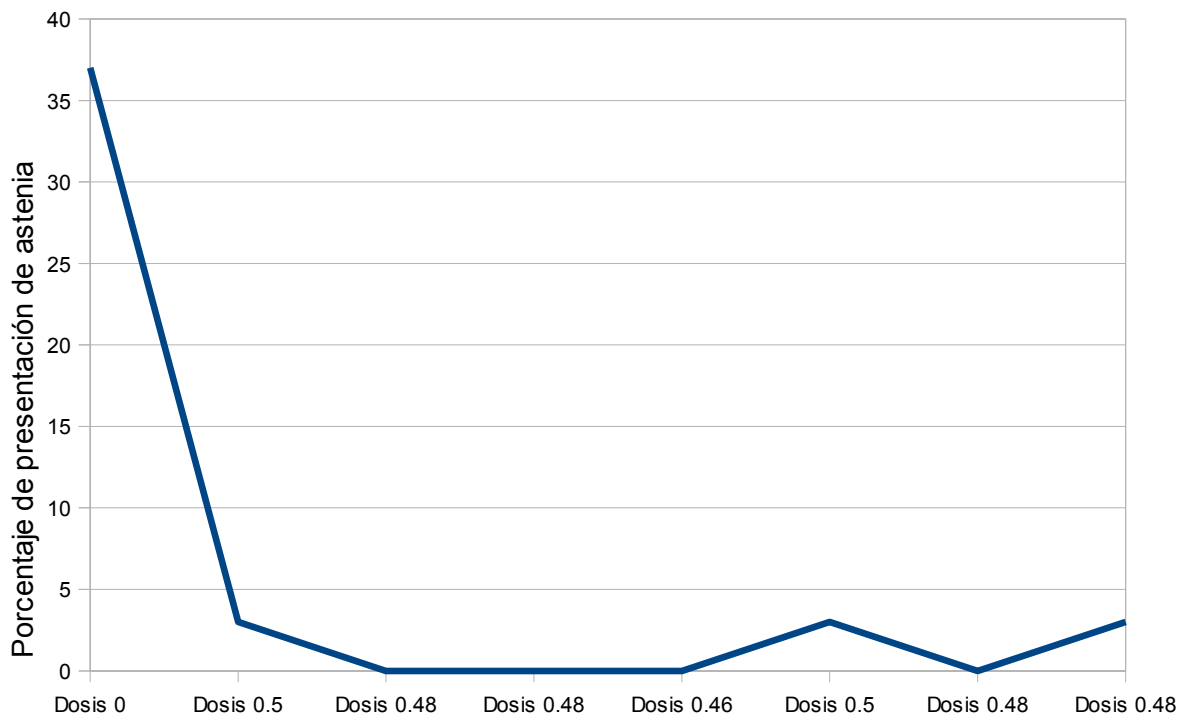
Dosis de cabergolina por semana en cada mes de tratamiento y porcentaje de la presentación de dispepsia en las pacientes con antecedente de intolerancia a bromocriptina



La dosis de cabergolina es el promedio semanal de administración después de la dosis de impregnación de 0.5 mg. en la primera toma, desde el primer al sexto mes.

Gráfica 8

Dosis de cabergolina por semana en cada mes de tratamiento y porcentaje de la presentación de astenia en las pacientes con antecedente de intolerancia a bromocriptina



La dosis de cabergolina es el promedio semanal de administración después de la dosis de impregnación de 0.25 mg. en la primera toma, desde el primer al sexto mes.

Tabla 5

Porcentaje de pacientes con síntomas severos de los tres efectos adversos más frecuentes de acuerdo a la escala análogo visual

	Bromocriptin a dosis promedio de 6.8 mg por toma diaria	1er mes Con cabergolina	2do mes Con cabergolina	3er mes Con cabergolina	4to mes Con cabergolina	5to mes Con cabergolina	6to mes Con cabergolina	Posterior 6 meses Con cabergolina
Náusea %	40	10	0	7	0	0	0	0
Cefalea%	43	7	0	0	0	3	3	3
Mareo %	43	20	0	0	0	0	0	0

Tabla 6

Porcentaje de pacientes con síntomas severos de los tres efectos adversos menos frecuentes de acuerdo a la escala análogo visual

	Con bromocriptina	1er mes Con cabergolina	2do mes Con cabergolina	3er mes Con cabergolina	4to mes Con cabergolina	5to mes Con cabergolina	6to mes Con cabergolina	Posterior 6 meses Con cabergolina
Vómito %	10	7	0	0	0	0	0	0
Astenia%	10	0	0	0	0	0	0	0
Dolor abdominal %	13	0	0	0	0	0	0	0
Dispepsia %	20	0	0	0	0	0	0	0

Todas las pacientes continuaron el tratamiento con cabergolina, por lo que el porcentaje de adherencia (apego) al tratamiento fue del 100%.

X. DISCUSION

Este grupo de pacientes tenía como antecedente una ingesta promedio diaria de 6.8 mg de bromocriptina (con rango de 2.5 mg a 20 mg al día) con la cual desarrollaron intolerancia.

El nivel de prolactina disminuyó en un 90% después de seis meses de su uso. La normalización sérica se obtuvo al segundo mes del uso de cabergolina. Nuestro resultado fue mejor al reportado por Webster y colaboradores en Inglaterra, quien informó una normalización de los niveles de prolactina plasmática en el 83%. A los 6 meses. Este mismo investigador reportó que la administración de 5 mg de bromocriptina por día sólo normalizó la prolactina en el 58% (3).

Al cabo de 6 meses del uso de cabergolina la prolactina disminuyó once veces su valor, lo cual es similar al estudio de Velázquez y colaboradores en México D.F., quienes reportan una disminución de doce veces la concentración plasmática en un periodo de tres meses pero en pacientes de ambos sexos portadores de prolactinomas y con una dosis única de mantenimiento a la semana de 0.5 mg.

La presencia de los diferentes efectos adversos fue considerablemente menor comparada con la registrada al inicio del estudio, según la escala análogo visual. Analizando estas escalas se observó que estos efectos adversos fueron en su mayoría de menor intensidad, es decir, leve o moderado. Así por ejemplo tenemos que, en la única paciente que tuvo náusea después de los seis meses de tratamiento, solo presentó este efecto en forma moderada. Igualmente para el caso del mareo (sin poder relacionar este efecto aislado con el uso del medicamento).

El motivo mas frecuente de interrupción de bromocriptina que habían presentado las pacientes del grupo de estudio fue la presencia de cefalea y náusea, las cuales se redujeron desde el primer mes con el uso de cabergolina, tanto en frecuencia como en intensidad (según la escala análogo visual). En nuestro grupo de estudio ninguna paciente interrumpió el uso de cabergolina durante los primeros seis meses de uso, es decir que la adherencia al tratamiento se logró al 100%.

Todas las pacientes tenían por lo menos 40 ng de prolactina e intolerancia al uso de bromocriptina, y no hubo pacientes que suspendieran la ingesta de cabergolina en algún mes a pesar de que hubieran presentado un tipo de efecto adverso descrito con el uso de la misma. En nuestro estudio solo se analizaron los efectos adversos del uso de la cabergolina en pacientes que ya tenían intolerancia a la bromocriptina lo cual favorece la existencia de sesgo de memoria, sin embargo el que la paciente sea su mismo control le da validez a nuestros resultados. Sería interesante considerar un ensayo clínico

controlado en donde se eliminara este sesgo para evaluar pacientes que si toleran bromocriptina.

IX.CONCLUSION

En las pacientes con hiperprolactinemia de 40 ng/ml o mayor, el uso de cabergolina en el esquema y dosis habituales produce efectos adversos en menos del 10 % de las pacientes con intolerancia a la bromocriptina por lo que se considera una excelente opción para este grupo.

Es importante considerar la realización de un ensayo clínico controlado en pacientes con hiperprolactinemia para comparar los efectos adversos de ambos medicamentos en pacientes sin tratamiento previo.

XII. Bibliografía.

- 1) Molitch MF, Pharmacologic resistance in prolactinoma patients. *Pituitary* 2005;8:43-52.
- 2) Biller BM, Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 44 (12): 1075-1084, 1999.
- 3) Webster J., Dopamine agonist therapy in hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 44 (12): 1105-1110, 1999.
- 4) Wilson JD, Foster DW, Kroenenberg HM, Larsen PR, Eds. WB Saunders, Philadelphia, 1998: 249-340.
- 5) Serri O, Rasio E, Beauregard Ardí J, Somma M. Recurrence of hyperprolactinemia after selective transphenoidal adenomectomy in women with prolactinoma. *N Engl J Med* 309: 280-283, 1983.
- 6) Maurer RA, Dopaminergic inhibition of prolactin sintesis and prolactin Messenger RNA acumulation in cultured pituitary cells. *J Biol Chem* 255: 8092-8097, 1980.
- 7) Molitch ME, Medical treatment of prolactinomas, *Endocrinol Metab Clin North Am* 28: 143-169, 1999.
- 8) Pellegrini I, Rasolonjanahary R, Gunz G, et al, Resistance to bromocriptine in prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 69:500-509, 1989.
- 9) Christopher P. Rains. A review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Potential in the Treatment of Hyperprolactinemia and Inhibition of Lactation. *Drugs* 49 (2): 255-279, 1995
- 10) Webster J., A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 1994; 331: 904-9.
- 11) Di Sarno Antonella, Resistance to cabergoline as compared with Bromocriptine in Hyperprolactinemia: Prevalence, Clinical definition, and Therapeutic Strategy. *The J of Clin Endoc & metab* 86 (11): 5256-5261, 2001.
- 12) Vance M. Evans W Thorner M, Drugs five years later. Bromocriptine. *Ann Intern Med* 1984:100:78-91
- 13) Velázquez-Chávez, Utilidad de la cabergolina en pacientes portadores de prolactinoma resistentes o intolerantes a bromocriptina. *Cir Ciruj* 2009;77:173-177.

ANEXOS

XIII. ANEXOS Hoja de recolección de datos

Estudio del uso de cabergolina en el tratamiento de la hiperprolactinemia en pacientes intolerantes a la bromocriptina

Nombre:

No. Afiliación:

Edad:

Lugar de nacimiento:

Teléfono:

Escolaridad:

Ocupación:

Estado Civil:

APP

AGO: Menarca

Ritmo

G: P: A: C: E:

Otros:

Motivo de consulta

Efectos adversos

ESCALA ANALOGO VISUAL DE EFECTOS ADVERSOS Inic

Tipo de efecto	Ausente	Leve	Moderado	Severo
Náusea				
Vómito				
Mareo				
Cefalea				
Dolor abdominal				
Dispepsia				
Astenia				
NINGUNO				

Niveles séricos Inicial

Prolactina	
Estradiol	
Progesterona	
FSH	
LH	
TSH	
T4	
T3	
ITL	
T	

Fármaco actual:

Dosis:

Fármaco que inicia:

Dosis:

Fecha:

ESCALA ANALOGO VISUAL DE EFECTOS ADVERSOS 1er mes

Tipo de efecto	Ausente	Leve	Moderado	Severo
Náusea				
Vómito				
Mareo				
Cefalea				
Dolor abdominal				

Dispepsia			
Astenia			
Prolactina		Dosis Cabergolina	

ESCALA ANALOGO VISUAL DE EFECTOS ADVERSOS 2do mes

Tipo de efecto	Ausente	Leve	Moderado	Severo
Náusea				
Vómito				
Mareo				
Cefalea				
Dolor abdominal				
Dispepsia				
Astenia				
Prolactina		Dosis cabergolina		

ESCALA ANALOGO VISUAL DE EFECTOS ADVERSOS 3er mes

Tipo de efecto	Ausente	Leve	Moderado	Severo
Náusea				
Vómito				
Mareo				
Cefalea				
Dolor abdominal				
Dispepsia				
Astenia				
Prolactina		Dosis cabergolina		

ESCALA ANALOGO VISUAL DE EFECTOS ADVERSOS 4to mes

Tipo de efecto	Ausente	Leve	Moderado	Severo
Náusea				
Vómito				
Mareo				
Cefalea				
Dolor abdominal				
Dispepsia				
Astenia				
Prolactina		Dosis cabergolina		

ESCALA ANALOGO VISUAL DE EFECTOS ADVERSOS 5to mes

Tipo de efecto	Ausente	Leve	Moderado	Severo
Náusea				
Vómito				
Mareo				
Cefalea				
Dolor abdominal				

Dispepsia			
Astenia			
Prolactina	Dosis cabergolina		

ESCALA ANALOGO VISUAL DE EFECTOS ADVERSOS 6to mes

Tipo de efecto	Ausente	Leve	Moderado	Severo
Náusea				
Vómito				
Mareo				
Cefalea				
Dolor abdominal				
Dispepsia				
Astenia				
Prolactina	Dosis cabergolina			

Niveles séricos Final

Fecha:

Prolactina	
Estradiol	
Progesterona	
FSH	
LH	
TSH	
T4	
T3	
ITL	
T	

ESCALA ANALOGO VISUAL DE EFECTOS ADVERSOS Post 6 m

Tipo de efecto	Ausente	Leve	Moderado	Severo
Náusea				
Vómito				
Mareo				
Cefalea				
Dolor abdominal				
Dispepsia				
Astenia				
Prolactina	Dosis cabergolina			