

TRATAMIENTO DE AMENORREAS HIPERPROLACTINEMICAS CON CABERGOLINA

HUGO L. FIDELEFF¹, MATILDE E. HOLLAND², ALBERTO CHERVIN³, CARLOS GURUCHARRI⁴, ISAAC SINAI⁵¹ Unidad Endocrinología, Hospital T. Alvarez; ² Química Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA;³ Sección Endocrinología, Hospital Santa Lucía; ⁴ Servicio Ginecología, Hospital Rivadavia;⁵ Servicio Endocrinología, Hospital Francés, Buenos Aires**Resumen:** La cabergolina (CAB) es un agonista dopaminérgico de acción prolongada.

En la primera experiencia nacional con CAB –parte de un trabajo multicéntrico internacional– se evaluaron 39 mujeres adultas y adolescentes, de 16 a 44 años, con amenorreas hiperprolactinémicas (18 microadenomas y 21 idiopáticas). Se administró CAB o bromocriptina (BEC) durante 24 semanas: 8 semanas fueron a doble ciego y en las 16 restantes (período abierto) 18 pacientes fueron tratadas con CAB y 21 con BEC según distribución al azar. Dosis máxima: CAB = 1,5 mg en 2 ó 3 tomas semanales 0, 2, 4, 6, 8, 12, 14, 20 y 24 del tratamiento y reinstalada la menstruación se dosó Progesterona. En las 4 adolescentes se continuó el tratamiento con CAB durante 1 año más. La prolactina se evaluó estadísticamente según Man Whitney (población general) o Wilcoxon (adolescentes). No hubo diferencias significativas entre las prolactinas (ng/ml) basales de las pacientes tratadas con BEC o con CAB: $173,86 \pm 28,23$ y $152,11 \pm 14,06$ respectivamente ($p = \text{NS}$); a la 4^o semana hubo menor descenso con BEC que con CAB: $36,36 \pm 5,71$ y $14,06 \pm 3,60$ ($p < 0,05$) y a las 24 semanas se igualaron las respuestas: $19,88 \pm 4,48$ y $9,63 \pm 2,62$ respectivamente ($p = \text{NS}$). En las adolescentes se observó un marcado descenso de la PRL sin diferencias entre BEC y CAB: basales: $168,17 \pm 75,47$ y $213 \pm 96,99$ ($p = \text{NS}$); 4 semanas: $48,00 \pm 8,72$ y $35,00 \pm 12,58$ ($p = \text{NS}$); 24 semanas: $34,33 \pm 10,17$ y $21,75 \pm 7,23$ ($p = \text{NS}$) respectivamente. A las 48 semanas persistieron los valores de la semana 24: $23,25 \pm 11,23$ ($p = \text{NS}$). Algunas pacientes tratadas con BEC presentaron náuseas, vómitos y epigastralgiás, síntomas no observados con CAB. Todas las pacientes lograron menstruar excepto una tratada con BEC, 6 pacientes tratadas con CAB se embarazaron y las 5 que continuaron bajo nuestro control dieron a luz niños sanos. Se concluye que la CAB constituye un recurso terapéutico útil, particularmente en la adolescencia (grupo etario de difícil manejo), por su fácil administración y casi total ausencia de efectos adversos.

Palabras clave: amenorrea hiperprolactinémica, cabergolina, hiperprolactinemia

Los agonistas dopaminérgicos constituyen uno de los recursos terapéuticos de elección en el tratamiento de la mayoría de los pacientes con hiperprolactinemia^{1, 2}.

La bromocriptina (BEC) fue el primer fármaco utilizado para el tratamiento de esta enfermedad. Este compuesto suprime efectivamente la secre-

ción de prolactina (PRL), restaura la función gonadal y reduce francamente el tamaño de los adenomas prolactínicos. Sin embargo son conocidos sus efectos indeseables, gastrointestinales, hipotensión postural y otros, que limitan la dosis a utilizar en algunos pacientes, o bien obligan a la suspensión del tratamiento. Además, su vida media corta hace necesaria una administración fraccionada en 2 ó 3 tomas diarias, obligando de esta manera a una dependencia horaria.

La cabergolina (CAB): 1-[(6-allylergolin-8- β -il) carbonil]-1-[(3-dimetil amino-3-etilurea)], es un

Recibido: 29-I-1997

Aceptado: 19-IX-1997

Dirección postal: Dr. Hugo L. Fideleff, Unidad de Endocrinología, Hospital T. Alvarez, Aranguren 2701, 1406 Buenos Aires, Argentina

nuevo agonista dopaminérgico derivado del núcleo ergolínico que actúa específicamente sobre los receptores D2. Es de acción prolongada y fue capaz de inhibir la secreción de prolactina en sujetos normales y con hiperprolactinemia con un efecto perdurable hasta 21 días³.

El objetivo de este trabajo multicéntrico nacional fue evaluar la efectividad y tolerancia de esta droga comparándola con BEC, planteando además las posibilidades terapéuticas en la adolescencia.

Material y métodos

Se evaluaron 39 mujeres con amenorreas hiperprolactinémicas con edades comprendidas entre 16 y 44 años (18 microadenomas y 21 hiperprolactinemias idiopáticas). Todas presentaron concentraciones séricas basales de gonadotropinas (LH-FSH) y parámetros de función hepática, hematológica y renal dentro de la normalidad. Para evaluar la región hipofisaria se realizó tomografía axial computada (TAC) o resonancia magnética nuclear. La presencia de macroadenomas, ovario poliquístico, enfermedades tiroideas, adrenales, renales o hepáticas, así como antecedentes de alergia a derivados ergotamínicos fueron criterios de exclusión. El estudio se completó en 24 semanas, realizándose a doble ciego durante las primeras 8. En el período abierto (16 semanas), 18 pacientes recibieron CAB y 21 BEC por distribución al azar.

En el grupo de pacientes medicadas con CAB hubo 8 microadenomas y 10 hiperprolactinemias idiopáticas. Su promedio etáreo fue de 28,7 años (rango 16 a 44 años) incluyendo a 1 adolescente.

El grupo medicado con BEC era portador de 10 microadenomas y 11 hiperprolactinemias idiopáticas. Su edad promedio fue de 29 años (rango 17 a 44 años) incluyendo 3 adolescentes.

Se permitió hasta una dosis oral máxima de 10 mg de BEC repartidas en dos tomas diarias o de CAB en una dosis máxima de 1,5 mg administrada en 2 ó 3 tomas semanales. La terapia fue discontinuada en 9 mujeres que recibieron BEC y en 5 mujeres que recibieron CAB. Los motivos de deserción fueron: embarazo (3 mujeres con BEC y 4 mujeres con CAB), intolerancia al fármaco (2 mujeres con BEC), incumplimiento en el seguimiento (2 mujeres con BEC y 1 mujer con CAB), colecistectomía (1 mujer con BEC) y episodio psiquiátrico (1 mujer con BEC). Se realizaron controles de prolactina (PRL) basal y a las semanas 2, 4, 6, 8, 12, 14, 16, 20 y 24 de tratamiento. Con la reinstauración de sangrados menstruales se dosó progesterona como indicador de ovulación y β HCG como indicador de gesta. La funcionalidad hepática, sanguínea y renal se reevaluó en las semanas 4, 8, 16 y 24 de tratamiento. En las pacientes adolescentes (n

= 4) con edades cronológicas comprendidas entre 16-18 años (1 microadenoma, 2 hiperprolactinemias idiopáticas y una hiperprolactinemia residual post cirugía hipofisaria) se continuó el tratamiento durante 12 meses posteriores a la finalización del protocolo previo.

Ninguna de ellas desertó y el tratamiento fue prolongado como parte de un protocolo adicional y específico para adolescentes.

En ellas se evaluó la PRL mensualmente hasta completar el año. Una de las adolescentes estaba medicada con CAB y continuó con la misma droga. Las tres pacientes restantes, a las que previamente se les había administrado BEC, comenzaron con CAB luego de un período de 30 días de depuración de medicación.

La PRL sérica fue medida por radioinmunoensayo (RIE) (Serono - Maiaclo - Biodata S.p.A - Roma - Italia). La evaluación estadística se realizó mediante tests para muestras no apareadas de distribución no paramétrica: Man Whitney para la población general y Wilcoxon para el grupo de adolescentes⁴. A los efectos del cálculo estadístico se consideró el primer valor de PRL basal de la paciente que continuó con CAB durante todo el estudio, ya que una vez que ésta hubo descendido se mantuvo siempre por debajo de 5 ng/ml.

Todas las pacientes dieron su consentimiento para participar en este estudio y el protocolo fue aprobado por las autoridades de los distintos centros participantes.

Resultados

El dosaje de PRL sérica basal no mostró diferencias significativas entre el grupo de pacientes tratadas con BEC y el grupo tratado con CAB ($p = NS$). A la cuarta semana de tratamiento se observó un descenso significativamente mayor en las pacientes tratadas con CAB que en las tratadas con BEC ($p < 0,005$) y a la semana 24, si bien continuaron descendiendo aún más los valores de PRL en los dos grupos, desaparece la diferencia estadísticamente significativa entre ambos ($p = NS$) Tabla 1.

El decremento porcentual de PRL a las semanas 4 y 24 respecto al valor basal y la comparación estadística entre ambos fármacos se muestra en la Tabla 2.

Las adolescentes también mostraron un marcado descenso de la PRL a lo largo de las 24 semanas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = NS$) tanto en las determinaciones basales como a las 4 semanas o a las 24 semanas. En este grupo etáreo se continuó con el tratamiento de CAB hasta la semana 48, comprobándose que la prolactinemia

TABLA 1.- Comparación entre las concentraciones séricas de Prolactina (PRL) en las pacientes tratadas con BEC (bromoergocriptina) o con CAB (cabergolina)

Tratamiento	Basal	PRL (ng/ml) $\bar{X} \pm SE$	
		4 sem	24 sem
BEC	173,86 \pm 28,23	36,36 \pm 5,71	19,88 \pm 4,48
CAB	152,11 \pm 20,82	14,06 \pm 3,60	9,63 \pm 2,62
BEC vs CAB	p = NS	p < 0,005	p = NS

TABLA 2.- Decremento porcentual de prolactina (PRL) en pacientes tratadas con bromoergocriptina (BEC) o con cabergolina (CAB)

Tratamiento	4ª semana	24 semana
	% \pm ES	% \pm ES
BEC	69,55 \pm 5,72	85,17 \pm 5,60
CAB	90,17 \pm 2,01	92,62 \pm 1,30
BEC vs CAB	p < 0,008	p = NS

TABLA 4.- Decremento porcentual de prolactina (PRL) en adolescentes tratadas con bromoergocriptina (BEC) o con cabergolina (CAB)

Tratamiento	4ª semana	24 semana
	% \pm ES	% \pm ES
BEC	63,33 \pm 9,53	74,00 \pm 9,50
CAB	71,67 \pm 8,09	75,67 \pm 9,53
BEC vs CAB	p = NS	p = NS

se mantenía en los niveles de valores alcanzados a la semana 24 (p = NS) [Tabla 3]. El descenso porcentual y las comparaciones estadísticas correspondientes se muestran en la Tabla 4.

Los efectos adversos del tratamiento consistieron en náuseas, vómitos y epigastralgiás en pacientes tratados con BEC. No observamos estos efectos en el grupo tratado con CAB.

Todas las mujeres tratadas con CAB lograron sangrado menstrual, excepto en dos casos en que se detectó embarazo durante el período de amenorrea. El sangrado se recuperó entre los 6 y 113 días de iniciado el tratamiento. Las pacientes tratadas con BEC también recuperaron la función gonadal, salvo un caso en que a pesar de los valores normales de PRL no se logró menstruación.

Los ciclos fueron ovulatorios en el 66% de las pacientes tratadas con BEC y en el 62% del grupo tratado con CAB.

Discusión

La CAB es un nuevo agonista dopaminérgico de acción prolongada que inhibe la secreción de PRL en sujetos normales e hiperprolactinémicos^{5, 6, 7}.

La droga se suministra de 1 a 3 veces semanales por vía oral en dosis de 0,5-1 mg pudiéndose llegar a una dosis total de 1,5 mg. Excepcionalmente han sido utilizados hasta 4,5 mg por semana. Su efecto terapéutico puede prolongarse hasta 21 días⁷.

TABLA 3.- Comparación entre las concentraciones séricas de Prolactina (PRL) en las adolescentes tratadas con BEC (bromoergocriptina) o con CAB (cabergolina)

Tratamiento	Basal	PRL (ng/ml) $\bar{X} \pm SE$		
		4 sem	24 sem	48 sem.
BEC	168,17 \pm 75,47	48,00 \pm 8,72	34,33 \pm 10,17	
CAB	213,00 \pm 96,99	35,00 \pm 12,58	21,75 \pm 7,23	23,25 \pm 11,23
BEC vs CAB	p = NS	p = NS	p = NS	

Al comparar su acción con la de BEC se observa que ambos fármacos lograron valores normales de PRL al cabo de 24 semanas de tratamiento, si bien la CAB los alcanza más rápidamente.

Los efectos adversos más frecuentes de los agonistas dopaminérgicos son náuseas, vómitos y otros síntomas gastrointestinales⁸. Estos no se observaron en nuestro grupo de pacientes tratadas con CAB, si bien fueron relatados por otros investigadores. La intensidad de tales efectos en las mujeres tratadas con BEC obligó inclusive a discontinuar el tratamiento en dos casos. En cuanto a la administración de la droga cabe mencionar que las pacientes que habían realizado tratamiento previo con BEC destacaron el beneficio de recibir una o dos dosis semanales de CAB y liberarse así de una difícil dependencia horaria.

Todas las mujeres tratadas con CAB normalizaron su función gonadal. Dos pacientes no lograron sangrado menstrual pues se embarazaron durante el período de amenorrea. A pesar de que la gestación estaba expresamente contraindicada en el curso de esta investigación, se produjeron 6 embarazos en los cuales se indicó la suspensión inmediata del tratamiento.

Cinco de estas pacientes continuaron bajo nuestro control, con partos de niños sanos de peso acorde a edad gestacional y adecuado "score" de vitalidad. Los partos fueron normales excepto un caso de placenta previa que fue sometido a cesárea a las 30 semanas de gesta. Las pacientes tratadas con BEC también recuperaron su función gonadal, excepto en un caso en que a pesar de haberse normalizado la prolactinemia no se logró sangrado menstrual.

Las pacientes adolescentes también evidenciaron una adecuada normalización de la PRL al cabo de 24 semanas de tratamiento, persistiendo su efecto a las 48 semanas del mismo. Si bien no observamos diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de PRL de las pacientes tratadas con BEC y con CAB a la 4ª semana, tal como lo observado en la totalidad del grupo, esto podría deberse al escaso número de adolescentes evaluadas. No se observaron efectos adversos y en todas se reinstauró la función gonadal. No se observó recidiva tumoral en la hiperprolactinemia residual post cirugía hipofisaria y la paciente portadora de microadenoma mostró desaparición de la imagen tumoral en la TAC a la semana 48 de tratamiento.

En este grupo etario se plantean dificultades para el reconocimiento de la enfermedad y para encarar largos períodos de tratamiento^{9, 10}. Por lo tanto, la acción prolongada de la CAB, su fácil administración y la muy escasa incidencia de efectos colaterales adversos avalarían a esta droga como un recurso terapéutico útil en la adolescencia.

Agradecimientos: Nuestro agradecimiento a la Dra. Liliana Wainstein (qepd) quien contribuyó de manera invaluable a la realización de este trabajo; a la Dra. Andrea Pujol por su contribución en el tratamiento estadístico y al laboratorio PHARMACIA UPJOHN la provisión de Cabergolina.

Summary

Treatment of hyperprolactinemic amenorrheas with cabergoline

Cabergoline (CAB) is a long-acting dopamine agonist. In the first national study with CAB –as part of an international multicentric study– 39 adult and adolescent females (16 to 44 years old) with hyperprolactinemic amenorrhea (18 microadenomas and 21 idiopathic hyperprolactinemias) were evaluated.

CAB or bromocriptine (BEC) was administered for 24 weeks: over 8 weeks, treatment was given under double-blind conditions, and over the remaining 16 weeks (open period) 18 patients received CAB and 21 received BEC as a result of a random distribution. Maximum dosage: CAB = 1.5 mg in 2 or 3 weekly doses; BEC = up to 10 mg in 2 daily doses. Prolactin was measured at base line and 2, 4, 6, 8, 12, 14, 16, 20 and 24 weeks after the initiation of treatment. When vaginal bleeding was restored, progesterone was measured as an ovulation sign. The 4 adolescents continued with CAB treatment for 1 more year. Prolactin was statistically evaluated according to Man Whitney Test (general population) or Wilcoxon Test (adolescents).

There were no significant differences between basal levels of prolactin (ng/ml) in patients treated with BEC or CAB: (173.86 ± 28.23 and 152.11 ± 14.06 respectively); at the fourth week of treatment the decrease was smaller ($p = 0.005$) in patients treated with BEC (36.36 ± 5.71) than in those treated with CAB (14.06 ± 3.60) and at 24 weeks differences disappeared: BEC = 19.88 ± 4.48 and CAB = 9.63 ± 2.62 ($p = \text{NS}$). The adolescents showed a marked decrease in prolactin with no significant differences between BEC and CAB:

basal levels = 168.17 ± 75.47 and 213 ± 96.99 ($p = \text{NS}$); 4 weeks = 48.00 ± 8.72 and 35.00 ± 12.58 ($p = \text{NS}$); 24 weeks = 34.33 ± 10.17 and 21.75 ± 7.23 respectively. At 48 weeks (23.25 ± 11.23) levels remained the same as those of week 24 ($p = \text{NS}$).

Some patients treated with BEC had nausea, vomits and epigastralgia; these symptoms were not observed with CAB. All patients resumed menstrual cycles, except one treated with BEC; 6 patients treated with CAB became pregnant, and the 5 patients who continued under our control gave birth to healthy infants.

It is concluded that CAB is a useful therapy. This is specially true for adolescents (an age group difficult to manage) because of its easy administration and the almost complete absence of side effects.

Bibliografía

1. Ho Ky, Thorner MO. Therapeutic applications of bromocriptine in endocrine and neurological diseases. *Drugs* 1988; 36: 67-82.
2. Crosignani PG, Ferrari C. Dopaminergic treatments for hyperprolactinaemia. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1990; 4: 441-55.
3. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari C, Ismail I, Scanlon M. For the Cabergoline Comparative Study Group: A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 1994; 331: 904-9.
4. Siegel S. Estadística no paramétrica. México DF: Editorial Trites, 1990.
5. Ferrari C, Barbieri C, Caldara R, Mucci M, Codecasa F, Parachi A, et al. Long-lasting prolactin-lowering effect of Cabergoline. A new dopamine agonist in hyperprolactinemic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 941-5.
6. Mattei AM, Ferrari C, Baroldi P, Cavioni V, Paracchi A, Galparoli C, et al. Prolactin lowering effect of acute and once weekly repetitive oral administration of Cabergoline at two dose levels in hyperprolactinemic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 193-8.
7. European Multicentre Study Group for Cabergoline in Lactation Inhibition: Single low dose randomised double multicentre study. *BMJ* 1991; 302: 1367-71.
8. Throner MO, Fluckinger E, Calne DB. Bromocriptine: a clinical and pharmacologic review. New York: Raven Press, 1980; p. 143-5.
9. Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF. Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev* 1992; 13: 221-35.
10. Fideleff HL, Boquete HR, Orlandi AM, Wainstein L, Holland ME. Evolución de prolactinomas en adolescentes. *Medicina (Buenos Aires)* 1991; 51: 121-6.

- - - -

Life is a straight, plain business, and the way is clear, blazed for you by generations of strong men, into whose labours you enter and whose ideals must be your inspiration.

La vida es una empresa directa y sencilla, cuyo camino ha sido trazado por generaciones de hombres fuertes cuyos emprendimientos deben proseguir y cuyos ideales deben servir de inspiración.

William Osler (1849-1919)

A way of life