

Cirugía y Cirujanos

Volumen 72
Volume

Número 1
Number

Enero-Febrero 2004
January-February

Artículo:

Cabergolina para inhibición de la lactancia

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Academia Mexicana de Cirugía

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

Cabergolina para inhibición de la lactancia

Dr. Enrique Gómez Bravo-Topete,* Dr. Freddy Mendoza-Hernández,** Dr. José Cejudo-Álvarez,***
Acad. Dr. Carlos Briones-Garduño†

Resumen

Introducción: a pesar de los avances en la inhibición de la lactancia, los estrógenos solos o combinados con andrógenos muestran una variable eficacia, están asociados a un porcentaje alto (14-47%) para lactancia de rebote, trombosis o embolismo pulmonar o ambos durante el puerperio. La bromocriptina, utilizada para inhibición de la lactancia, también está asociada con la presencia de lactancia de rebote en 18-40%. La cabergolina es una nueva ergolina con un potente y duradero efecto reducir de prolactina y con menores efectos adversos.

Objetivo: demostrar cuál es la menor dosis de cabergolina con la que se obtiene efectividad clínica para la lactancia.

Material y métodos: se realizó un ensayo clínico en pacientes que ingresaron al Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno-Infantil del Estado de México, con indicación para inhibir la lactancia.

El estudio se realizó en 80 pacientes: se les administró 0.5 mg vía oral de cabergolina a 40 pacientes y a 40 se les administró 1 mg de cabergolina vía oral, en forma aleatoria y sesgada. Se realizó seguimiento por la consulta externa y se registró la correlación entre dosis e inhibición de la lactancia, así como la presencia de efectos adversos.

Resultados: en el grupo de pacientes a quienes se les administró 0.5 mg encontramos 65% ($n = 26$) con inhibición de lactancia; los efectos adversos en este grupo se presentaron en 32.5% ($n = 13$). En el segundo grupo con dosis de 1 mg, se inhibió la lactancia en 95% ($n = 38$), con efectos adversos en 25% ($n = 10$), $p < 0.001$.

Conclusión: la inhibición de la lactancia con la dosis única de 1 mg tuvo una efectividad clínica satisfactoria, siendo por lo tanto la dosis menor para inhibir la lactancia en un porcentaje adecuado.

Palabras clave: cabergolina, inhibición de la lactancia.

Summary

Introduction: Despite advances in prevention inhibition of lactation, only administration of strogens or these combined with androgens show variable effectiveness and are indirectly associated with high percentage for lactation rebound, thrombosis, or pulmonary embolism or both of the later during puerperium; in addition, bromocriptine, also used indirectly for inhibition of lactation, is associated with lactation, rebound in 18-40%. Cabergolin is a new ergoline with efficient and durable prolactin reducer effect with fewer adverse effects.

Problem: Which will the smallest cabergolin dosage be to inhibit lactation?

Objective: To demonstrate clinical effectiveness with smallest cabergolina dosage in lactation inhibition.

Material and methods: We carried on a the Service Clinical test on patients hospitalization with an indication to inhibit lactation as the Hospital of Gynecology and Obstetrics, Infantil Maternal Institute of the State of Mexico (IMIEM). The study was done 80 patients to who we administered oral 0.5 mg cabergoline to 40 patients and another group of 40 whom we administered 1.0 mg of cabergoline orally at random and blinded by means of out-patient consultation. We studied correlation between dose and inhibition of lactation as well as presence of adverse effects.

Results: In the group of patients to whom administered 0.5 mg, we found 65% ($n = 26$) with lactation inhibition; adverse effects in this group appeared in 32.5% ($n = 13$) the second group with a dose of 1.0 mg; 95% with adverse effects in 25% $P < 0.001$.

Conclusions: Inhibition of lactation with unique dose of 1.0 has satisfactory clinical effectiveness, tus being the smaller dose to inhibit lactation at a suitable percentage.

Key words: Cabergoline, Inhibition of lactation.

* Secretario de Salud del Estado de México.

** Médico Ginecoobstetra Intensivista, Unidad de Investigación IMIEM.

*** Jefe del Dpto. Clínico, Hospital de Ginecología y Obstetricia, IMIEM.

† Director de Enseñanza e Investigación, Unidad de Investigación, IMIEM.

Solicitud de sobretiros:

Acad. Dr. Carlos Briones-Garduño

Unidad de Investigación, Instituto Materno-Infantil del Estado de México.
Paseo Colón esquina Felipe Ángeles s/n, Col. Prohogar, C.P. 50170 Edo. de México. Tel y fax: (01 722) 280 9212

E-mail: drcarlosbriones@hotmail.com

Recibido para publicación: 05-11-2003.

Aceptado para publicación: 29-01-2004.

Introducción

A pesar de los avances en la inhibición de la lactancia, los estrógenos solos o combinados con andrógenos muestran una variable eficacia, están asociados a un alto porcentaje (14-47%) para lactancia de rebote, trombosis o embolismo pulmonar o ambos durante el puerperio. Desde su introducción en 1972, las drogas dopaminérgicas como la bromocriptina han sido utilizadas para la inhibición de la lactancia. Información disponible señala que la galactopoyesis requiere una

concentración de prolactina sérica de 25 microgramos por litro. La administración de 2.5 mg de bromocriptina dos veces al día por 14 días, previene con éxito la lactancia en 70 a 90% de las pacientes en puerperio. Sin embargo, este tratamiento está también asociado con rebote en la tercera semana del postparto, en 18-40% de las mujeres. Con la dosis recomendada de bromocriptina ocurren efectos adversos en alrededor de 23% de las mujeres en el puerperio.

La cabergolina es una nueva ergolina derivada con un potente y duradero efecto reductor de prolactina. Sus efectos han sido mostrados *in vitro*, en vivo y en sujetos con hiperprolactinemia⁽¹⁾.

La prolactina, hormona liberada por la hipófisis anterior, regula la lactancia e inhibe los efectos de las gonadotropinas en las mujeres; el papel de esta hormona en los varones no está claro. Las concentraciones plasmáticas de prolactina son elevadas ($> 20 \text{ ng/ml}$) en las situaciones siguientes:

1. Durante el embarazo y la lactancia subsiguiente.
2. En la hiperprolactinemia patológica. Éste es el desorden más común del eje hipotálamo-hipofisiario que se ve en la práctica clínica⁽¹⁾ y puede derivarse de uno o varios factores, incluyendo la enfermedad hipotalámica o hipofisiaria, terapia con fármaco concomitante, hipotiroidismo primario, falla renal crónica, estrés, etcétera⁽²⁾.

Los agentes reductores de prolactina están indicados en mujeres en quienes la lactancia es inapropiada o no deseable, y en pacientes con hiperprolactinemia. Los agonistas de la dopamina reducen de manera eficaz las concentraciones plasmáticas de la prolactina y por lo tanto se utilizan ampliamente en las mujeres durante el puerperio y en pacientes con hiperprolactinemia patológica, sin embargo, algunos de estos fármacos dopaminérgicos, tales como la bromocriptina y la lisurida, derivados del cornezuelo del centeno, están asociados con problemas terapéuticos. La bromocriptina, el agonista de la dopamina más extensamente utilizado, tiene una vida media plasmática relativamente breve y por lo general requiere que se administre dos o tres veces al día por vía oral; para suprimir la lactancia se necesita tratamiento durante un periodo de por lo menos 2 semanas. Adicionalmente, la tolerabilidad a los derivados del cornezuelo del centeno difiere notablemente entre las poblaciones de pacientes. En los pacientes hiperprolactinémicos la bromocriptina está asociada con efectos adversos (mareo, cefalea, náuseas, congestión nasal e hipertensión ortostática), los cuales pueden presentarse hasta en 70% de los pacientes, haciendo que aproximadamente 5% descontinúe el tratamiento⁽³⁾.

Debido a los problemas anteriores asociados con la bromocriptina y otros agentes, se ha desarrollado un nuevo agonista de la dopamina, la cabergolina, para la prevención y la supresión de la lactancia puerperal y para el tratamiento de

la hiperprolactinemia patológica. La cabergolina es un inhibidor de la secreción de la prolactina altamente selectivo, potente y de acción muy prolongada, lo cual permite su administración una o dos veces por semana a pacientes hiperprolactinémicos⁽⁴⁾, en una dosis única para prevenir la lactancia y durante dos días en un régimen de dos veces diarias para suprimir la lactancia establecida. Por lo tanto, la cabergolina tiene ventajas terapéuticas importantes sobre la bromocriptina, tales como una acción más prolongada y una frecuencia de administración más reducida.

La neurotransmisión dopaminérgica participa en el control de la secreción de prolactina, la cual está bajo regulación inhibitoria pulsátil desde el hipotálamo, y se une a receptores específicos (D2) en las células lactotróficas (células de la hipófisis anterior que secretan prolactina), inhibiendo con ello la secreción de prolactina^(5,6). Consecuentemente, fármacos dopaminérgicos derivados del cornezuelo del centeno se han utilizado para el tratamiento de condiciones caracterizadas por la hipersecreción de prolactina. La bromocriptina y la lisurida son compuestos bien conocidos de esta clase; la cabergolina, fármaco recientemente desarrollado del mismo grupo, también se une selectivamente a los receptores dopaminérgicos de las células lactotróficas, inhibiendo así la secreción de prolactina.

La secreción de otras hormonas hipofisiarias (la hormona estimulante del tiroides y la hormona del crecimiento) están también bajo control dopaminérgico y se han encontrado receptores de la dopamina en el sistema nervioso central y en muchos sitios periféricos, incluyendo las terminaciones nerviosas vegetativas del sistema cardiovascular. Como resultado, los derivados del cornezuelo del centeno se utilizan también en el manejo en condiciones tales como la acromegalia y la enfermedad de Parkinson^(6,7).

Otras consecuencias de la distribución de los receptores de la dopamina es que el tratamiento con agentes dopaminérgicos está asociado a cierto número de efectos no deseados, tales como cefalea, náuseas e hipertensión. De hecho, se han identificado varios subtipos de receptores de la dopamina (receptores D1 y D2 en el sistema nervioso central y receptores DA1 y DA2 en el sistema cardiovascular) y cada fármaco dopaminérgico posee una afinidad diferente para los diversos subtipos de receptores. Por ello, cada fármaco tiene un perfil diferente en cuanto a sus efectos en los sistemas endocrino, nervioso central y cardiovascular⁽⁸⁻¹²⁾. El efecto conjunto de un solo agente dependerá hacia qué sistema o grupo de receptores se le dirige de preferencia. La cabergolina es altamente específica para el sistema endocrino, especialmente para los receptores D2 del sistema nervioso central.

Los términos prevención y supresión de la lactancia requieren una definición precisa, puesto que hacen alusión a dos indicaciones clínicas diferentes:

- a) *Prevención* es la intervención terapéutica poco después del parto (usualmente en las 24 horas siguientes) para evitar el comienzo de la lactancia.
- b) *Supresión* es el método de tratamiento utilizado para detener la lactancia en madres en quienes ya se ha establecido la lactancia.

Aunque la lactancia natural es claramente beneficiosa para los recién nacidos, no siempre es deseable después del embarazo y puede resultar inapropiada por diversas razones médicas⁽¹³⁻¹⁶⁾:

- Parto prematuro
- Muerte perinatal
- Aborto tardío
- Condiciones que interfieren con la succión eficaz
- Enfermedades de la madre

El objetivo de este trabajo fue demostrar la efectividad clínica con la menor dosis de cabergolina en la inhibición de la lactancia.

Material y métodos

Ensayo clínico en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno-Infantil del Estado de México, en 80 pacientes que aceptaron ingresar al estudio bajo consentimiento informado, seleccionadas al azar y que tuvieron indicación para inhibir la lactancia, a quienes se les administró cabergolina: vía oral 0.5 mg dosis única a 40 pacientes y vía oral 1 mg dosis única a las otras 40 pacientes, en forma aleatoria y sesgada, haciendo seguimiento a través de la consulta externa y su correlación entre dosis de inhibición y efectos adversos.

Una vez que ingresó la paciente al estudio, se le explicó ampliamente en qué consistía el mismo y se le solicitó su autorización para formar parte del protocolo.

Una vez obtenido el consentimiento, a la paciente se le mostraron dos frascos en cuyo interior estaba una etiqueta con la dosis de cabergolina por administrar. La paciente seleccionó un frasco al azar. Una vez conocida la dosis, se administró vía oral y se dio cita en consulta externa para su seguimiento.

Se analizaron las pacientes que ingresaron al servicio de hospitalización con diagnóstico de puerperio postparto o puerperio postcesárea, con productos óbito o con alguna otra indicación específica para la inhibición de la lactancia.

Manejo estadístico

Se realizó estadística descriptiva y el ensayo de hipótesis se efectuó mediante t de Student con un nivel de confianza de $p < 0.05$.

Resultados

Se ingresaron al estudio 110 pacientes de las cuales únicamente a 80 se les continuó su seguimiento por la consulta externa. Se formaron dos grupos: grupo A, pacientes a las que se les administró 0.5 mg vía oral dosis única; grupo B, pacientes a las que se les administró 1 mg vía oral dosis única.

Grupo A

Encontramos una inhibición de lactancia en 65% ($n = 26$), con una edad promedio de 26 ± 6.5 años y una edad gestacional de 34 ± 5.8 semanas. Las pacientes con inhibición de la lactancia tuvieron una edad gestacional de 31.9 ± 6.2 semanas y en las que no hubo inhibición de 37.2 ± 2.8 semanas (Cuadro I).

Los efectos adversos se presentaron en 32.5% ($n = 13$), siendo la cefalea en 17.5% ($n = 17$), náuseas en 12.5% ($n = 5$) y dolor mamario en 2.5% ($n = 1$) (Figura 1).

A la exploración física al ingreso del estudio, 57.5% ($n = 23$) presentó congestión mamaria, 40% ($n = 16$) congestión mamaria más secreción láctea y 2.5% ($n = 1$) congestión mamaria importante y secreción láctea (Cuadro II).

De las pacientes que presentaron inhibición, 35% ($n = 14$) presentó congestión mamaria y 30% ($n = 12$) congestión mamaria más secreción láctea; de las pacientes en las que no hubo inhibición, 22.5% ($n = 9$) presentó congestión mamaria, 10% ($n = 4$) congestión mamaria y secreción láctea y 2.5% ($n = 1$) congestión mamaria importante y secreción láctea (Cuadro III).

Grupo B

Encontramos una inhibición de la lactancia en 95% ($n = 38$) con una edad promedio de 24 ± 5.1 años y una edad gestacional de 33 ± 5.2 semanas. Las pacientes con inhibición de la lactancia tuvieron una edad gestacional de 32.3 ± 5.1 semanas y en las que no hubo inhibición, 40 semanas (Cuadro IV).

Los efectos adversos se presentaron en 25% ($n = 10$), siendo la cefalea en 12.5% ($n = 5$), náuseas en 7.5% ($n = 3$), disnea en 2.5% ($n = 1$) y vértigo en 2.5% ($n = 1$) (Figura 2).

A la exploración física al ingreso del estudio, 50% ($n = 20$) presentó congestión mamaria y el otro 50% ($n = 20$) congestión mamaria más secreción láctea (Cuadro V). De las pacientes con inhibición, 50% ($n = 20$) presentó congestión mamaria, 45% ($n = 18$) congestión mamaria más secreción láctea; en las pacientes en quienes no hubo inhibición, 5% ($n = 2$) tenía congestión mamaria y secreción láctea (Cuadro VI).

Tomando en cuenta ambos grupos encontramos efectos adversos en 28.75% ($n = 23$), siendo el más frecuente la

cefalea 15% ($n = 12$), náuseas en 10% ($n = 8$), disnea en 1.25% ($n = 1$), vértigo en 1.25% ($n = 1$) y dolor mamario en 1.25% ($n = 1$) (Figura 3).

Cuadro I. Edad y semanas de gestación de las pacientes estudiadas con la dosis única de 0.5 mg de cabergolina para inhibir la lactancia

Inhibición de la lactancia (26)	65%
No inhibición de la lactancia (14)	35%
Edad	26 ± 6.5
Semanas de gestación	34 ± 5.8
Inhibición	31.9 ± 6.2
No inhibición	37.2 ± 2.8

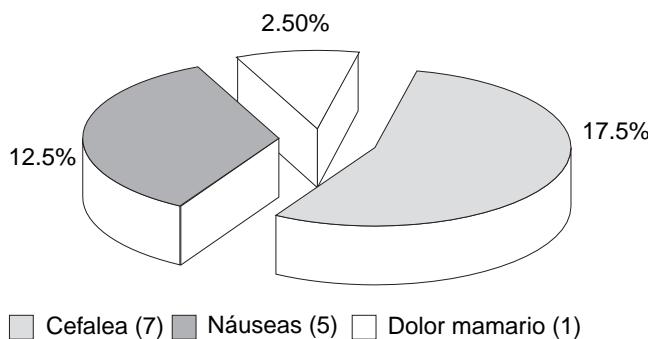


Figura 1. Efectos adversos en 13 pacientes que recibieron 0.5 mg de cabergolina.

Cuadro II. Signos mamarios de las pacientes con 0.5 mg de cabergolina

Congestión mamaria (23)	57.5%
Congestión mamaria y secreción láctea (16)	40.0%
Congestión mamaria importante y secreción láctea (1)	2.5%

Cuadro III. Signos mamarios en la inhibición y la no inhibición con 0.5 mg de cabergolina

Signos mamarios	Signos mamarios
Inhibición	No inhibición
Congestión mamaria (14) 35%	Congestión mamaria (9) 22.5%
CM y S láctea (12) 30%	CM y S láctea (4) 10%
	CM importante y S láctea (1) 2.5%

CM = Congestión mamaria
S láctea = Secreción láctea

Ninguna de las 80 pacientes estudiadas presentó lactancia de rebote. El método estadístico utilizado fue χ^2 observando para la inhibición de la lactancia una $p < 0.001$ altamente significativa; no encontramos diferencia en cuanto a efectos adversos ni en los signos y síntomas mamarios encontrados en ambos grupos.

Cuadro IV. Edad y semanas de gestación de las pacientes con 1 mg de cabergolina

Inhibición de la lactancia (38)	95%
No inhibición de la lactancia (2)	5%
Edad	24 ± 5.1
Semanas de gestación	33 ± 5.2
Inhibición	32.3 ± 5.1
No inhibición	40

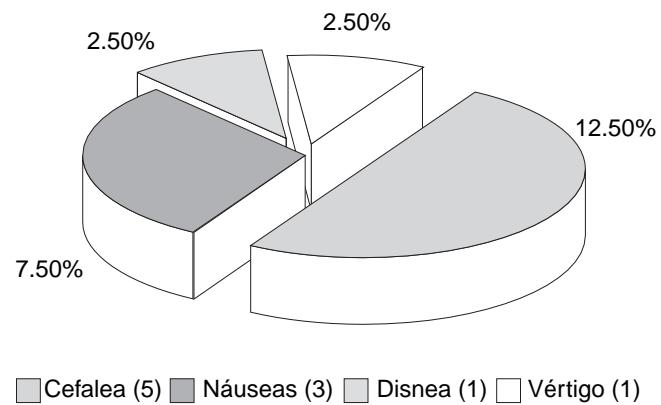


Figura 2. Efectos adversos en 10 pacientes que recibieron 1 mg de cabergolina.

Cuadro V. Signos mamarios de las pacientes con 1 mg de cabergolina

Congestión mamaria (20)	50%
Congestión mamaria y secreción láctea (20)	50%

Fuente: Hoja anexo

Cuadro VI. Signos mamarios en la inhibición y la no inhibición de la lactancia con 1 mg de cabergolina

Signos mamarios	Signos mamarios
Inhibición	No inhibición
Congestión mamaria (20) 50%	CM y S láctea (18) 45%

CM = Congestión mamaria
S láctea = Secreción láctea

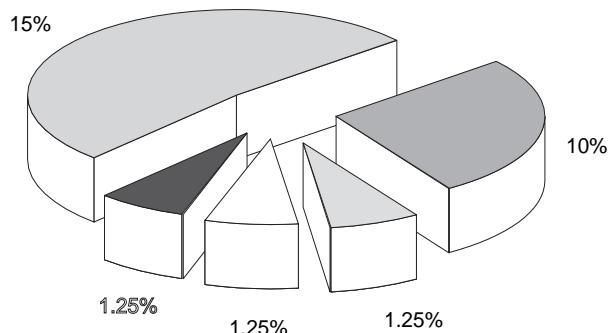


Figura 3. Efectos adversos en 23 mujeres que recibieron cabergolina para inhibir la lactancia.

Mediante t de Student se compararon la edad y semanas de gestación para ambos grupos, no encontrando diferencia significativa.

Discusión

La administración de cabergolina a dosis única de 0.5 y 1 mg inhibe la lactancia en 65 y 95%, respectivamente, acorde con lo reportado en la literatura, donde se indica inhibición de 45 a 50% con dosis de 0.4 a 0.5 mg; y de 60 a 100% con dosis de 0.6 a 1 mg de cabergolina⁽¹⁷⁾.

Otros autores informan que la administración de 1 mg de cabergolina fue efectiva en la prevención de la lactancia en 36 de 40 pacientes (90%), con efectos adversos en 7.5%. En nuestro trabajo encontramos que a dosis de 1 mg, la inhibición se dio en 38 pacientes de 40, con efectos adversos en el 25%⁽¹⁸⁾.

Encontramos que los efectos adversos con la dosis de 0.5 y 1 mg se presentaron en 28.75%; en la literatura se informa la presencia de efectos adversos en 3 a 16%. En nuestro trabajo el primer lugar lo tuvo la cefalea (15%), seguida por náusea (10%), disnea (1.25%), mareo (1.25%) y dolor mamario (1.25%). En la literatura en primer lugar está la hipotensión (7.5%) y les siguen mareo (2.5-6%), cefalea (1.5-5%), dolor abdominal (2%), náuseas (1.5%) y vértigo (1%).

No hubo ninguna paciente con lactancia de rebote hacia la tercera semana, efecto indeseable con la administración de estrógenos solos o combinados, así como con la administración de bromocriptina, de 15 a 45% según lo informado en la literatura.

Conclusión

La inhibición de la lactancia con dosis única de 1 mg tuvo una buena efectividad clínica en nuestras pacientes, por lo tanto, ésta es la dosis menor para inhibir la lactancia en forma satisfactoria, por lo que consideramos que la cabergolina es un buen medicamento para inhibir en forma eficaz la lactancia, con una menor dosis y con pocos efectos adversos.

Referencias

- European Multicentre Study Group for Cabergoline in Lactation Inhibition. Single dose cabergoline versus bromocriptine in inhibition of puerperal lactation; randomized, double blind, multicentre study. Br Med J 1991;302:1367-1371.
- Vance ML. Prolactin: hyperprolactinemic syndromes and management. In: Endocrinology. 2nd London: W.B. Saunders, 1998. pp.408-409.
- Dalkin AC. Medical therapy of hyperprolactinaemia. Endocrinol Metabol Clin North Am 1989;18:259-276.
- Crosignani PG. Dopaminergic treatments for hyperprolactinaemia. Clin Obstet Gynecol 1990;4:441-445.
- Mekki MO. The problem of prolactinoma. Saudi Med J 1988;9:546-557.
- Brambilla E. Synthesis and nitration inhibitory activity of a new class of ergoline derivatives. Eur J Med Chem 1989;24:421-426.
- Philosophe R. Novel approaches to the management of hyperprolactinaemia. Obstet Gynecol 1991;3:336-342.
- Pontiroli AE. Inhibition of basal and metoclopramide-induced prolactin release by cabergoline, an extremely long-acting dopaminergic drug. J Clin Endocrinol Metabol 1987;65:1057-1059.
- Ferrari C. Long-lasting prolactin-lowering effect of cabergoline, a new dopamine agonist in hyperprolactinemic patients. J Clin Endocrinol Metabol 1986;63:941-945.
- Mattei AM. Prolactin-lowering effect of acute and once weekly repetitive oral administration of cabergoline and two dose levels in hyperprolactinemic patients. J Clin Endocrinol Metabol 1988;66: 193-198.
- Cocchiaro G. Excretion balance and urinary metabolic pattern of cabergoline in man. Drug Metabol Drug Interac 1992;10:199-211.
- Bertin D. Urinary kinetics and relative bioavailability of cabergoline after oral administration to healthy female volunteers. Study No. FCE 21336/609, 1990.
- Ganong WK. Review of medical physiology. 14th ed. New York, London: Lange Medical/McGraw, Hill. 1989;204:385-386.
- Benker G. Control of prolactin secretion. Klinische W 1990;68:1157-1167.
- Thurn JR. HIV worldwide. What has happened? What has changed? Postgrad Med 1992;91:99-113.
- Atkinson HC. Guide to safety of drugs in human milk. 2nd ed. Clinical Pharmacokinetics Drug Data Handbook; 1990. pp.150-154.
- Caballero Gordo A. Oral cabergoline. Single dose inhibition of puerperal lactation. J Reproductive Med 1991;36:712-721.
- Sartorio A. Osteocalcin levels in patients with micro-prolactinoma before and during medical treatment. J Endocrinol Invest 1990;13: 419-422.