



Efecto del alfa dihidroergocriptina en pacientes con mastopatía fibroquística

Eugenio Castillo,* Miguel Garibay,** Felio Mirabent***

Nivel de evidencia: II-1

RESUMEN

Objetivo: evaluar la eficacia del alfa dihidroergocriptina en pacientes con mastopatía fibroquística.

Pacientes y métodos: estudio prospectivo longitudinal doble ciego y controlado con placebo en mujeres con diagnóstico de mastopatía fibroquística. Las pacientes se designaron al azar en dos grupos de tratamiento: al A se le administró alfa dihidroergocriptina tabletas de 10 mg y al B se le administró placebo durante seis meses. Después de la evaluación basal, las pacientes se revisaron mensualmente y se evaluaron los siguientes síntomas y signos: mastalgia, tensión mamaria, presencia de nódulos y secreción por el pezón; además se les interrogó acerca de sucesos adversos.

Resultados: a 39 pacientes se les administró alfa dihidroergocriptina y a 38 placebo. Con mastodinia reaccionaron satisfactoriamente 100% comparado con 61.11% del grupo placebo ($p = 0.0002$) y con mastalgia reaccionaron satisfactoriamente 100% comparado con 64.86% del grupo placebo ($p = 0.0003$). La galactorrea cedió en 100% en el grupo de alfa dihidroergocriptina comparado con 93.33% del grupo placebo. Los nódulos en el grupo de alfa dihidroergocriptina desaparecieron en 23.1% comparado con 21.1% del grupo placebo. La valoración ultrasonográfica no tuvo diferencias significativas entre ambos grupos. La reacción de la prolactina al tratamiento con alfa dihidroergocriptina tuvo franca disminución con marcada diferencia entre ambos grupos al final de los seis meses. No hubo diferencia en la ocurrencia de eventos adversos entre ambos grupos.

Conclusiones: el alfa dihidroergocriptina es eficaz en el tratamiento de la mastopatía fibroquística y tiene mínimos sucesos adversos comparada con otros medicamentos de su género.

Palabras clave: mastopatía fibroquística, alfa dihidroergocriptina.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effectiveness of alpha dihydroergocryptine in patients with fibrocystic mastopathy.

Patients and methods: Patients with diagnosis of fibrocystic breast disease were included in a prospective longitudinal blind double, controlled with placebo study. Patients were randomly assigned to one of two treatment groups: of treatment group A: Alpha dihydroergocryptine tablets of 10 mg, group B: Placebo, during 6 months. After to basal evaluation, the patients were revised in a monthly way evaluating the following symptoms and signs: mastalgia, mammary tension, presence of nodules, nipple secretion, and the presence of adverse events.

Results: 39 patients with alpha dihydroergocryptine and 38 with placebo. Mastodinia, a satisfactory response was observed in 100% of alpha dihydroergocryptine group vs 61.11% of placebo group ($p = 0.0002$). Mastalgia responded in 100% of alpha dihydroergocryptine group vs 64.86% of placebo group ($p = 0.0003$). Galactorrea responded 100% of alpha dihydroergocryptine group vs 93.33% of the placebo. The nodules in the group alpha dihydroergocryptine disappeared in 23.1% and in 21.1% of the placebo group. Ultrasound evaluation of the nodules did not show significant differences between both groups. Prolactin levels showed a decrease in the group treated with alpha dihydroergocryptine with an important difference between both groups at the end of the 6 months study period. There were not differences in the presence of adverse events between groups.

Conclusions: Alpha dihydroergocryptine is effective in the treatment of fibrocystic breast disease with minimum adverse events when compared with similar drugs.

Key words: fibrocystic mastopathy, alpha dihydroergocryptine.

RÉSUMÉ

Objectif : évaluer l'efficacité de l'alpha-dihydroergocryptine chez des patientes avec mastopathie fibrokystique.

Patientes et méthodes : étude prospective, longitudinale, double aveugle et contrôlée avec placebo chez des femmes avec diagnostic de mastopathie fibrokystique. Les patientes ont été désignées au hasard dans deux groupes de traitement : on a administré au groupe A alpha-dihydroergocryptine en comprimés de 10 mg et au groupe B placebo pendant six mois. Après l'évaluation basale, les patientes se sont fait examiner tous les mois et on a évalué les symptômes et signes suivants : mastalgie, tension mammaire, présence de nodules et sécrétion par le bout du sein ; en plus elles ont été interrogées à propos des épisodes adverses.

Résultats : on a administré à 39 patientes alpha-dihydroergocryptine et à 38 placebo. Avec mastodynie ont réagi de manière satisfaisante 100% comparé avec 61.11% du groupe placebo ($p=0.0002$) et avec mastalgie ont réagi de manière satisfaisante 100% comparé avec 64.86% du groupe placebo ($p=0.0003$). La galactorrhée s'est corrigée en 100% dans le groupe d'alpha-dihydroergocryptine comparé avec 93.33% du groupe placebo. Les nodules dans le groupe d'alpha-dihydroergocryptine ont disparu en 23.1% comparé avec 21.1% du groupe placebo. La valorisation de l'échographie n'a pas eu de différences significatives entre les deux groupes. La réaction de la prolactine au traitement avec alpha-dihydroergocryptine a montré franche diminution avec remarquable différence entre les deux groupes à la fin des six mois. Il n'y a pas eu de différence dans l'occurrence d'épisodes aduerses entre les deux groupes.

Conclusions : l'alpha-dihydroergocryptine est efficace dans le traitement de la mastopathie fibrokystique et a très peu d'événements aduerses comparée avec d'autres médicaments de son genre.

Mots-clé : mastopathie fibrokystique, alpha-dihydroergocryptine.

RESUMO

Objetivo: avaliar a eficácia do alfa dihidroergocriptina em pacientes com mastopatía fibrocística.

Pacientes e métodos: estudo prospetivo longitudinal duplo cego e controlado com placebo em mulheres com diagnóstico de mastopatía fibrocística. As pacientes foram selecionadas por sorteio em dois grupos de tratamento: ao grupo A foi-lhe administrado alfa dihidroergocriptina em tabletes de 10 mg e ao grupo B foi-lhe administrado placebo durante seis meses. Depois da avaliação basal, as pacientes foram revisadas mentalmente e os seguintes sintomas e signos foram avaliados: Mastalgia, tensão mamária, presença de nódulos e secreção pelo seio; além de mais foram interrogadas sobre os acontecimentos aduersos.

Resultados: foi-lhes administrado alfa dihidroergocriptina a 39 pacientes e a 38 foi-lhes administrado placebo. Com mastodinia reagiram satisfatoriamente 100% comparado com 61,11% do grupo placebo ($p = 0.0003$). A galactorréia cediú num 100% no grupo de alfa dihidroergocriptina comparado com 93,33% do grupo placebo. Os nódulos no grupo de alfa dihidroergocriptina desapareceram em 23,1% comparado com 21,1% do grupo placebo. A valoração ultrasonográfica não teve diferenças importantes entre ambos grupos. A reação da prolactina ao tratamento com alfa dihidroergocriptina teve real dimihnuição com marcada diferente entre ambos grupos ao termo dos seis meses. Não houve diferente no sucedimento de eventos aduersos entre ambos grupos.

Conclusões: o alfa dihidroergocriptina é efetivo no tratamento da mastopatía fibrocística e tem mínimos acontecimentos aduersos comparado com outros medicamentos de seu género

Palavras chave: mastopatía fibrocística, alfa dihidroergocriptina.

Las displasias mamarias son enfermedades ginecológicas frecuentes y comprenden: mastodinea, fibroadenosis y mastopatía fibroquística.

Son alteraciones proliferativas de los componentes mesenquimatosos y epiteliales del parénquima glandular y consisten en abultamientos circunscritos a la mama que pueden confundirse con neoplasias. La diferencia es que son bilaterales y tienen variaciones en su tamaño de acuerdo con la fecha del ciclo en que se examinan; su volumen es mayor en etapa premenstrual.

La mastopatía fibroquística es de las enfermedades de mama más comunes en mujeres de 30 a 49 años, con frecuencia aproximada del 60%.¹

Los quistes son elementos dilatados del sistema ductal y glandular de la mama. Están formados por elementos glandulares distales de las unidades lobulares, las cuales se dilatan y se "desdoblan" para producir un quiste. Muchos quistes están delineados por un epitelio que se parece mucho a las glándulas apocrinas; el estroma alrededor de los quistes es tejido fibroso.²

En el origen de la mastopatía fibroquística se involucran factores hormonales, como: desequilibrio estrógeno-progesterona, con concentraciones en exceso de estrógenos y disminución en las concentraciones de progesterona, y concentración elevada de prolactina en la sangre.

Los síntomas en pacientes con mastopatía fibroquística coinciden en mastodinia y nódulos no adheridos en ambas mamas, que aumentan de volumen en etapa premenstrual.^{3,4,5}

El diagnóstico de la mastopatía se efectúa por clínica (síntomas y signos) y ultrasonografía.²

* Ginecoobstetra certificado por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia, médico adscrito al servicio de ginecología y obstetricia del Hospital General Dr. Miguel Silva de Morelia, Michoacán.

** Médico cirujano.

*** Ginecoobstetra recertificado por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia.

Correspondencia: Dr. Eugenio Castillo. Servicio de ginecología y obstetricia, Hospital General Dr. Miguel Silva. Isidro Duarte y Samuel Ramos s/n, colonia Centro, CP 58000, Morelia, Michoacán. Recibido: agosto, 2006. Aceptado: octubre, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

En el tratamiento se han utilizado varios medicamentos, como: antiinflamatorios, progestágenos,⁶ tamoxifen,⁷ antiestrógenos,⁶ bromocriptina,^{8,9,10} y lisurida. Actualmente, se propone alfa dihidroergocriptina por su alta efectividad, mínimas reacciones secundarias y fácil dosificación.

El alfa dihidroergocriptina es un derivado hidrogenado del alfa ergocriptina, que es un alcaloide natural del Ergot utilizado en el tratamiento de la hiperprolactinemia.

Tiene un efecto dopaminérgico significativo en el cuerpo estriado y en la hipófisis y es capaz de disminuir las concentraciones séricas de prolactina mediante la inhibición de la adenilato-ciclase dependiente de los receptores dopaminérgicos D2 en los lactotropos.²

Por su actividad inhibitoria de prolactina se ha utilizado en pacientes con adenomas hipofisarios productores de prolactina y los resultados han sido satisfactorios. Debido al papel demostrado que tiene la prolactina en la mastopatía fibroquística, y a la acción inhibitoria de la dihidroergocriptina en esta hormona, se decidió evaluar su utilidad en el tratamiento de este padecimiento.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, doble ciego, comparado con placebo, en el servicio de ginecoobstetricia del Hospital General Dr. Miguel Silva de Morelia, Michoacán. Participaron 90 pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: entre 18 y 49 años de edad; con diagnóstico clínico y ultrasonográfico de mastopatía fibroquística que tuvieran de 2 a 5 quistes y que estuvieran en una o ambas mamas, con diámetro mayor de 0.5 cm y menor de 2 cm; sin hipertensión arterial; que tuvieran método anticonceptivo de barrera y espermicida durante el estudio; que no estuvieran embarazadas ni en periodo de lactancia; sin tratamiento con inhibidores H2, aminotriptilina, fenotiacinas o algún otro psicotrópico; sin medicamentos que modificaran la concentración de prolactina, y que firmaran el consentimiento informado. A las pacientes que aceptaron participar se les elaboró una historia clínica, con hincapié en mastalgia, mastodinia, nódulos y galactorrea. También, se realizó determinación

de prolactina sérica y ultrasonido de mama. Una vez confirmado el diagnóstico se designaron al azar a uno de los dos grupos de tratamiento. Al grupo A se le administraron tabletas de alfa dihidroergocriptina de 10 mg (una tableta cada 12 horas) y al grupo B placebo de igual apariencia externa al anterior, con la misma frecuencia y vía oral. Durante seis meses las pacientes se evaluaron con los parámetros anteriores cada 30 días. La determinación de prolactina se realizó entre los días 11 y 12 después del inicio de la menstruación y a la misma hora para evitar lo más posible los cambios cronobiológicos. Se utilizó el mismo método de laboratorio durante todo el estudio y en cada visita se interrogó a las pacientes con la intención de buscar reacciones adversas tempranas o tardías en relación con el tratamiento.

Se consideró criterio de éxito del tratamiento la reducción del número y tamaño de los nódulos en 50% o más al final del tratamiento en comparación con los valores basales del ultrasonido.

Se consideró éxito la desaparición de los síntomas basales. El análisis se realizó por medio de la prueba de la t Student no pareada para las variables de edad y tiempo de evolución del padecimiento. Para los síntomas se aplicó la prueba de la ji al cuadrado² para confirmar la homogeneidad de los grupos al inicio.

El número y tamaño de los nódulos, su porcentaje de reducción y los valores de prolactina se evaluaron comparativa y activamente con el grupo placebo, en los diferentes tiempos de evaluación por medio de la prueba de la t de Student. El criterio de éxito, es decir, las pacientes en las que el tamaño y número de los quistes se redujeron en más del 50%, se analizó por medio de la prueba de la ji al cuadrado o por la prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS

Se incluyeron 90 pacientes, de las cuales 13 abandonaron el tratamiento por causas no médicas; para la evaluación final quedaron 77, de las cuales a 39 se les administró alfa dihidroergocriptina y a 38 placebo. El rango de edad fue de 21 a 49 años. Los datos demográficos de los grupos se muestran en el cuadro 1.

En el grupo tratado con alfa dihidroergocriptina se observó mastodinia en la evaluación basal en 84.61%

Cuadro 1. Características demográficas

		Media	DS	p	IC 95%	
Edad	ADHK	31.56	8.152	0.282	-1.62	5.48
	Placebo	29.63	7.499			
Menarquia	ADHK	12.49	1.449	0.615	-0.79	0.47
	Placebo	12.65	1.338			
Tiempo de evolución del padecimiento (meses)						
	ADHK	17.9487	10.83597	0.407	-10.27	4.22
	Placebo	20.9737	19.59797			

ADHK: alfa dihidroergocriptina.

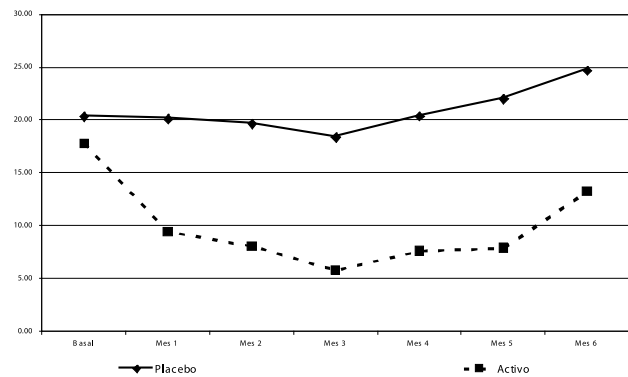
(33/39), la cual desapareció o disminuyó en intensidad en 100% (33/33). En el grupo placebo, 94.73% (36/38) tuvo mastodinia y desapareció o disminuyó en intensidad en 61.11% (22/36), los síntomas persistieron sin modificaciones en 38.88% (14/36) ($p = 0.0002$).

En la evaluación basal la mastalgia se observó en el grupo alfa dihidroergocriptina en 89.74% (35/39) y desapareció o disminuyó en 100% (35/35). En el grupo placebo se observó en 97.36% (37/38) y hubo desaparición o disminución en 64.86% (24/37) ($p = 0.0003$).

La galactorrea se encontró en 15.28% (6/29) de los casos tratados con alfa dihidroergocriptina y cedió en 100%. En el grupo de placebo 39.47% (15/38) tuvieron galactorrea, con supresión en 93.33% (14/15) ($p = 0.627$).

En ambos grupos hubo nódulos palpables al sexto mes de tratamiento. En el tratado con alfa dihidroergocriptina desaparecieron en 23.1% (9/39) y 21.1% (8/38) en el de placebo. Se encontró que en 76.9% (30/39) del grupo alfa dihidroergocriptina hubo disminución del volumen basal del 42.48%, en el grupo placebo los resultados fueron muy similares, ya que en 78.9% (30/38) se encontró reducción menor al 40% después de los seis meses de tratamiento cuando se evaluaron por medio de ultrasonido ($p = 0.952$).

Las concentraciones plasmáticas basales de prolactina para el grupo alfa dihidroergocriptina fueron de 17.8 ± 10.49 , comparado con 20.33 ± 10.11 ng/mL del placebo. La disminución de prolactina fue estadísticamente significativa para el grupo que recibió alfa dihidroergocriptina (figura 1). Los valores finales fueron 13.69 ± 16.8 comparado con 24.72 ± 20.82 para el placebo ($p = 0.01$, IC 95% -20.10 -2.79).

**Figura 1.** Concentraciones de prolactina sérica.

En lo que corresponde a sucesos adversos no hubo diferencia entre ambos grupos. Se observaron cinco en el grupo alfa dihidroergocriptina comparado con cuatro del placebo. Los sucesos fueron cefalea y náusea, los cuales desaparecieron espontáneamente sin necesidad de modificar el tratamiento.

DISCUSIÓN

El análisis de ambos grupos muestra homogeneidad en edad, número de embarazos, partos, abortos, cesáreas, menarquia, tiempo de evolución del padecimiento, estado clínico, nódulos palpables, tamaño y número, lo cual establece que no existieron diferencias significativas que pudieran influir en la reacción al tratamiento.

En ambos grupos prevalecieron los síntomas del número, tamaño y localización de los nódulos, y este fue el principal motivo de consulta.

El alfa dihidroergocriptina demostró su eficacia en el tratamiento de la enfermedad fibroquística de la mama al disminuir significativamente los síntomas en relación con el placebo. Se observó decremento de las cifras de prolactina sérica en comparación con el placebo. Se destaca muy buena tolerancia de alfa dihidroergocriptina y de su posología en relación con lo descrito con medicamentos de su mismo género.

El ultrasonido de mama no mostró diferencias significativas entre ambos grupos, lo cual puede deberse al momento de la toma. Esta enfermedad es de carácter cíclico y, de acuerdo con el día del ciclo menstrual, los síntomas serán más o menos aparentes; por lo tanto, si el ultrasonido se toma en diferentes fechas se verán

diferencias en las lesiones y se recomienda tomarse el mismo día del ciclo para evitar este sesgo en la interpretación. Además, el mismo radiólogo frecuentemente realiza diferentes interpretaciones del mismo estudio si éste es dado a reinterpretar en diferente tiempo, lo que indica que existe coeficiente de variación muy elevado en la interpretación ultrasonográfica por el mismo observador. Esto implica que aún no se ha encontrado el estándar de oro para valorar la glándula mamaria en este padecimiento y prevalece la discordancia de los resultados dependiendo del volumen de la mama.

Es necesario un nuevo arsenal tecnológico o la estandarización de la interpretación que permita valorar el número y tamaño de las lesiones.

CONCLUSIÓN

El alfa dihidroergocriptina es eficaz en el tratamiento de la mastopatía fibroquística y disminuye considerablemente sus síntomas. Tiene mínimos sucesos adversos en comparación con los descritos con medicamentos similares, lo que proporciona buena tolerancia y, por lo tanto, apego al tratamiento.

REFERENCIAS

1. Stern E. The natural history of macroscopic cyst in the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1972;174:36-40.
2. Winfield A, Page D. The breast. In: Jones III HW, Colston AW, Burnett LS, editors. *Novak's textbook of gynecology*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, 1988;pp:534-56.
3. Zanoio L, Zacche G, Maineti M, et al. Attualita nella terapia della mastopatia fibrocistica. (Update in the therapy of fibrocystic mastopathy). *Minerva Ginecol* 1987;39(12):833-8.
4. Nazli K, Syed S, Mahmood Mr, et al. Controlled trial of the prolactin inhibitor bromocriptine (Parlodel) in the treatment of severe cyclical mastalgia. *Br J Clin Pract* 1989;43(9):322-7.
5. Fitzal P, Wolfo G. Comparision of the diagnostic value of the individual examination steps (triple diagnosis) in breast cysts. *Ultraschall Med* 1990;11(4):202-5.
6. Kubsta E. Diagnosis and therapy of fibrocystic breast disease. *Zentralbl Gynacol* 1990;112(7):1091-6.
7. Amato C, Cipolia C, Salanito L, et al. Role of ultrasonography in the diagnosis of carcinoma of the breast. *G Chir* 1990;11:7-8, 435-8.
8. Garci Roig F, Peñar Cortes HT. Imágenes ultrasonográficas de la mastopatía fibroquística tratada con bromocriptina. *Ginecol Obstet Mex* 1986;54:274-7.
9. Tolino A, Cardone A, Mastrantonio P, et al. Trattamento della patologia mamaria benigna con bromocriptina (Treatment of benign breast pathology with bromocriptine) *Riv Ital Ginecol* 1977;58(5):371-8.
10. Dogliotti L, Mansel RE. Bromocriptine treatment of cyclical mastalgia/fibrocystic breast disease: update on the European trial. *Br J Clin Pract Symp Suppl* 1989;68:26-32.