

La radiocabergolina en el tratamiento de las hiperprolactinemias

Gregorio Skromne-Kadlubik,* Ricardo Hidalgo Rico,* Antonio Ferez Aguirre**

RESUMEN

Se marcó la cabergolina con emisor betta (fósforo -32) y se le hicieron, con buenos resultados, las pruebas de radiocromatografía (97% de pureza radiactiva), radiofarmacia, radiotoxicidad y genéticas en animal experimental. Pasadas estas pruebas se trataron cuatro pacientes con diagnóstico certificado de adenoma hipofisiario (productor de prolactina), con controles seriados de prolactina por radioinmunoanálisis y tomografía SPECT pre- y postratamiento durante ocho meses. Este grupo se comparó con otro grupo homogéneo de pacientes del mismo diagnóstico tratados con bromocriptina (tratamiento clásico). A ambos grupos se les aplicó la prueba “t” de Student que arrojó una probabilidad de 0.05 a favor de la radiocabergolina. Ningún caso tratado con radiocabergolina presentó intolerancia y/o reacciones al nuevo radiofármaco, por lo que proponemos su uso en los adenomas de pituitaria productores de prolactina dados los buenos resultados obtenidos y la inocuidad y sencillez (inocuenta) de su aplicación.

Palabras clave: Cabergolina radiactiva, adenoma hipofisiario, hiperprolactinemias.

ABSTRACT

We labelled the molecule of cabergoline with P-32 and tested by radiochromatography, radiopharmacology and genetics in experimental animals with good results. Lately in 4 cases of pituitary adenoma with hyperprolactinemia we used the radiocabergoline with control of prolactin by radioimmunoassay and SPECT tomography during 8 month, and compared with a homogenous group treated classically with bromocriptyn. The Student t test between both groups gave a statistical result of 0.05 for the radiocabergoline. Because of the encouraging and harmless results obtained by the radiocabergoline in this report, we proposed its use in pituitary adenomas in human being.

Key words: Radiocabergoline, pituitary adenomas, hyperprolactinemias.

INTRODUCCIÓN

La cabergolina es un derivado de la ergolina dopamínérgetica (ergotamina) y actúa estimulando directamente los receptores D2 para la dopamina que se encuentran en los lactotrofos pituitarios, inhibiendo por tanto, la secreción de prolactina.^{1,2} Nosotros logramos sintetizar una molécula marcada de cabergolina con fósforo -32 (P-32) (difosfonato de cabergolina radiactivo) y probado su control de calidad primero en animal experimental y luego su uso en humanos en adenomas pituitarios secretores de prolactina (micro y macroprolactinomas) y la experiencia con este nuevo radiofármaco y técnica nuclear la plasmamos en el presente trabajo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Marcamos la cabergolina con un emisor betta de acuerdo con los métodos descritos en una publicación previa.³ Este nuevo radiofármaco lo sometimos a las pruebas de radiocromatografía (que dio una marcación de 97%), y radiotoxicidad y genética en tres generaciones de ratón experimental que al arrojar buenos resultados (ninguna alteración) nos permitieron utilizarla en cuatro pacientes (dos hombres y dos mujeres) con diagnóstico corroborado de adenoma hipofisiario, que fueron controlados con seguimiento clínico, tomográfico y laboratorial durante ocho meses (bajo control de niveles de prolactina por radioinmunoanálisis⁴ especialmente. El grupo

* Departamento de Fisiología. Laboratorio de Radionúclidos. Facultad de Medicina UNAM.

** Universidad Autónoma de Veracruz.

bajo tratamiento con la radiocabergolina fue comparado contra un grupo control homogéneo de dos hombres y dos mujeres adultos que recibieron el tratamiento clásico con bromocriptina usual. Ambos grupos fueron comparados en sus resultados con los ocho meses con prueba estadística de "t" de Student para valorar el efecto de la radiocabergolina en los adenomas hipofisiarios productores de prolactina.

RESULTADOS

La prueba estadística de "t" de Student resultó con una probabilidad de 0.05 a favor de la radiocabergolina.

Los niveles de prolactina (medidos con radioinmuноanálisis) bajaron en promedio de 30 ng/mL antes del tratamiento con radiocabergolina a "cero" ocho meses después del tratamiento, en tanto el grupo "control" con bromocriptina con promedio inicial de 28 ng/mL de prolactina tuvo oscilaciones a lo largo del tratamiento y a los ocho meses después presentaron recaídas con un promedio de 12 ng/mL.

Asimismo, el control por tomografía indicó la desaparición del adenoma hipofisiario productor de prolactina a los ocho meses postratamiento con radiocabergolina (un ejemplo de lo cual se presenta en las Figs. 1 y 2, y así

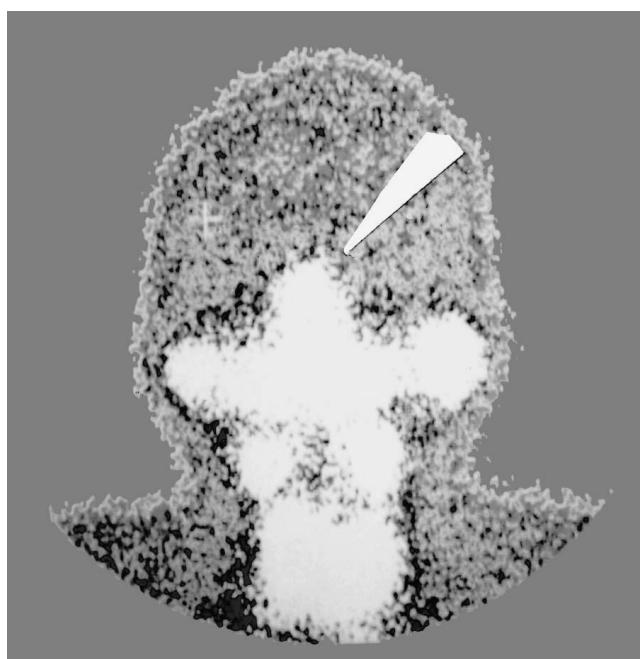


Figura 1. Imagen de SPECT (tomografía de fotón único) de adenoma hipofisiario secretor de prolactina.

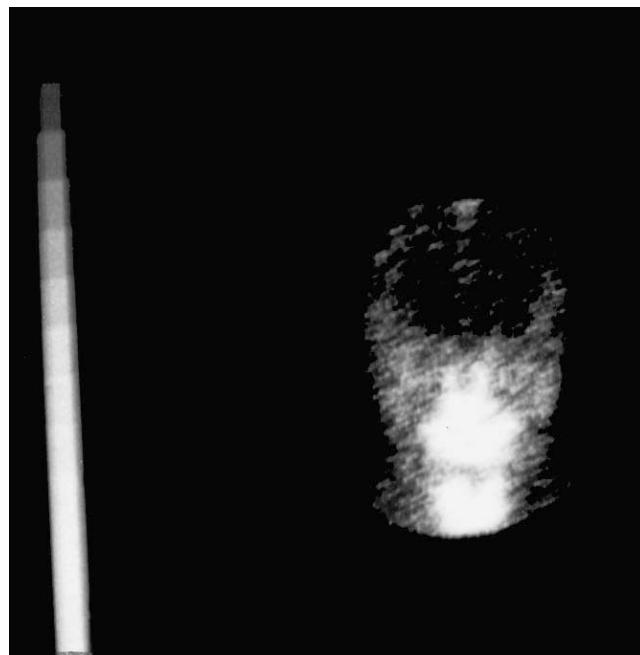


Figura 2. Mismo caso de la figura 1 ocho meses después de tratamiento con radiocabergolina (nótese desaparición del adenoma pituitario).

ocurrió en los cuatro casos reseñados vs. los cuatro casos con bromocriptina donde no hubo remisión del adenoma pituitario.

DISCUSIÓN

La cabergolina es un agonista del receptor D2 de dopamina, actúa inhibiendo la prolactina a nivel de los lactotrofos pituitarios¹ y tiene un efecto prolongado dada su larga persistencia en el órgano "blanco", pues tiene un t medio de aproximadamente 60 horas,² aunque el efecto es rápido (a las tres horas postadministración), pero persistente (de siete a 28 días).^{1,2} Además, la cabergolina tiene una acción muy selectiva y no afecta la secreción basal de otras hormonas hipofisiarias y/o del cortisol^{1,2} por todas estas características escogimos la cabergolina para ser marcada y utilizada en problemas de hiperprolactinemia en pacientes, con buenos resultados, como se muestra en los casos estudiados en el presente reporte.

CONCLUSIONES

1. Se marcó la cabergolina en su forma de difosfonato con fósforo -32 (P-32) emisor beta.



2. A este nuevo radiofármaco se le hicieron las pruebas de control con radiocromatografía, radiofarmacia, radiotoxicidad y genéticas en animal experimental, habiendo resultado con una marcación de 97% y sin daños tóxicos o genéticos al mamífero experimental.
3. Habiendo pasado las pruebas de control se aplicó en cuatro casos seleccionados de adenoma hipofisiario en humanos y se comparó su efecto terapéutico contra un grupo control homogéneo con tratamiento clásico con bromocriptina y con lecturas seriadas de prolactina por radioinmunoanálisis y tomografías pre- y postratamiento a ocho meses.
4. La prueba estadística de "t" de Student resultó con una probabilidad de 0.05 a favor de la radiocabergolina.
5. Ningún caso estudiado presentó intolerancia y/o reacciones adversas al nuevo radiofármaco y técnica en controles seriados clínicos y laboratoriales durante ocho meses postestudio y tratamiento. Por tanto:
6. Proponemos la radiocabergolina como tratamiento para adenomas pituitarios productores de prolactina, dados los buenos resultados obtenidos en este reporte preliminar.

REFERENCIAS

1. Ferrari C. et al., Cabergoline in hiperprolactinemic disorders. J Clin Endocrinol Metab 1989; 68: 1201.
2. Hutton JT et al. Clinical trial in Parkinson's disease with cabergoline. Neurology 1996; 46: 1062.
3. Alvarez CJ, Skromne-Kadlubik G. et al. Label of DDD. J Interna Applied Isotopes 1973; 24: 187.
4. Yalow R, Berson S. Introduction and general consideration in Odellwed, Daughaday WH. Edit. In: Principles of competitive protein binding assays. Philadelphia, USA: J.B. Lippincott Co. Ed. (1991).

Solicitud de sobretiros:

Dr. Gregorio Skromne-Kadlubik
Laboratorio de Radionúclidos
Hospital Juárez de México
Av. Instituto Politécnico Nacional No. 5160
Col. Magdalena de las Salinas
Deleg. Gustavo A. Madero
C.P. 07360, México, D.F.
Tel.: 5447-7560