

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

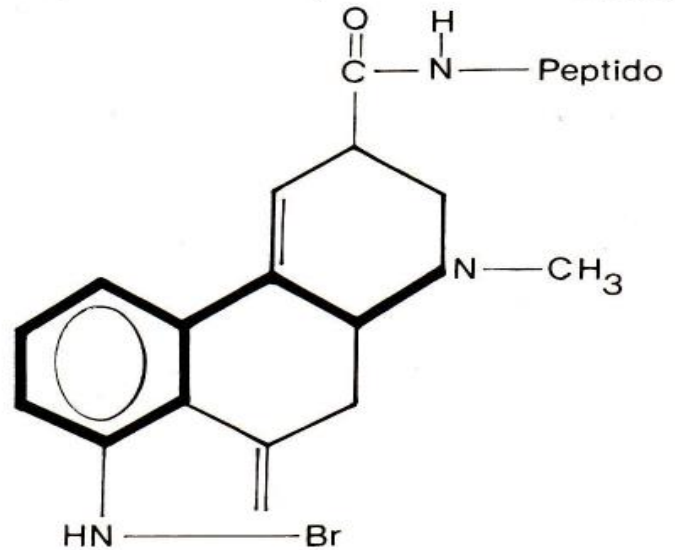
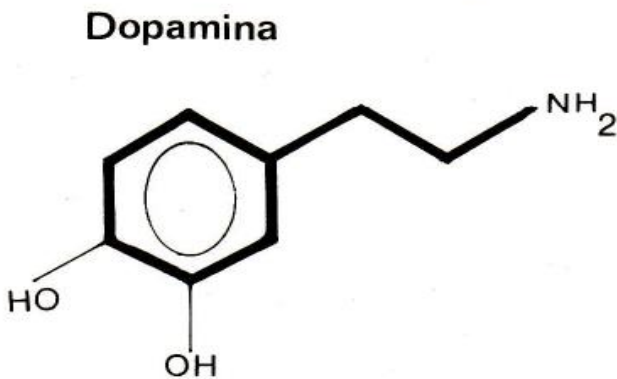
* Dr. Patricio Michaud C.

BROMOCRIPTINA

ESTRUCTURA QUIMICA Y MECANISMO DE ACCION

El mesilato de bromo, alfa ergocriptina (Parlodel-Sandoz®) es un alcaloide semi sintético del cornezuelo de centeno, que al semejarse estructuralmente a la dopamina puede interactuar con los receptores dopaminérgicos del sistema nervioso central (1).

— Prolactina (PRL): la producción y liberación de prolactina están bajo la inhibición tónica de un factor hipotalámico denominado "PIF" (Prolactin Inhibiting Factor), que a la luz de las evidencias actuales se ha concluido que es la dopamina misma (3, 4). Lesiones o tumores que alteran la integridad anatómica del eje hipotálamo-hipófisis, dañan la producción o transporte del "PIF", lo que se manifiesta por aumento de la PRL y



Bromocriptina

clínicamente por galactorrea, alteraciones del ciclo menstrual e infertilidad.

Mucho más frecuente es la existencia de tumores hipofisarios benignos productores de grandes cantidades de PRL. En ambos tipos de circunstancias, tanto el PIF como su agonista —la bromocriptina— inhiben la secreción de prolactina a nivel del galatotrofo. La bromocriptina tiene, además, un efecto directo sobre las células prolactínicas capaz de producir disminución de ellas (5).

— Hormona de crecimiento (GH): en sujetos normales la dopamina estimula la secreción de GH, efecto que es reproducido por la bromocriptina.

Fig. 1: Semejanzas estructurales (en línea más oscura) entre dopamina y bromocriptina, que podrían explicar su efecto agonista en receptores dopaminérgicos.

La dopamina (DA) es conocida como compuesto precursor de la biosíntesis de adrenalina y noradrenalina. En el sistema nervioso central es, además, un neurotransmisor que se relaciona directamente con el control de la secreción de prolactina (PRL), hormona de crecimiento (GH) y, probablemente también, con la de MSH y ACTH (2, 3).

* Departamento de Enfermedades Metabólicas, Endocrinológicas y Reumatológicas.

En pacientes acromegálicos activos, la dopamina y sus agonistas disminuyen la síntesis de GH, debido probablemente a alteración en los receptores.

— Adrenocorticotropina (ACTH): aunque su efecto no está aún bien determinado, hay evidencias de que tendría cierta acción inhibitoria de la secreción de ACTH y MSH (1, 15).

A nivel del S.N.C. en las dosis habitualmente usadas no afecta el sistema motor, aventajando a otros agonistas dopaminérgicos.

FARMACOCINETICA

Su absorción desde el tubo digestivo es casi completa; la concentración máxima sanguínea se alcanza 3 ó 4 horas después de ser administrada y se mantienen concentraciones superiores al 50% de aquélla, al menos por 12 horas.

Sus metabolitos son excretados principalmente por la vía biliar; un porcentaje no mayor de 6% es eliminado por la orina sin metabolización.

USOS CLINICOS

1. Inhibidor de la lactancia

La lactancia fisiológica puede ser prevenida o inhibida con bromocriptina en dosis de 2.5 mg por 2 o 3 veces al día. La caída de la prolactina evita la congestión y tumefacción mamaria.

Si el tratamiento se mantiene por 2 ó 3 semanas, no se observa efecto de rebote y, aproximadamente, al mes de suspendida se asiste al reestablecimiento de los ciclos y la fertilidad (6). En esta acción la bromocriptina supera con creces a los estrógenos, por ser mejor tolerada y con menos riesgos colaterales.

2. Hiperprolactinemia y síndrome de amenorrea-galactorrea

La elevación de la PRL puede acompañarse de alguno de los siguientes síntomas o combinaciones de ellos: galactorrea, oligomenorrea, amenorrea e infertilidad en la mujer y en los hombres impotencia.

Las causas de hiperprolactinemia son variadas e incluyen a drogas antagonistas dopaminérgicas (clorpromazina, metoclopramida, haloperidol) o depletores de dopamina (reserpina, metildopa) y al hipotiroidismo primario. La suspensión de la droga en el primer caso o el tratamiento con hormonas tiroideas en el segundo normalizan la concentración de PRL.

Cuando las etiologías anteriores han sido descartadas, habitualmente existe un adenoma hipofisiario productor de PRL, ya sea un macro (>1 cm) o micro (<1 cm) prolactinoma.

Hasta hace poco tiempo los prolactinomas eran de tratamiento quirúrgico obligatorio. Hoy día no hay una opinión unánime, sobre todo frente a los microadenomas. Se han comunicado numerosos éxitos terapéuticos con el uso de bromocriptina (7, 8), llegándose a preconizar por algunos como el tratamiento de elección. Sin embargo, siempre debería efectuarse un estricto control de las concentraciones de PRL y del eventual crecimiento del tumor (prolactinemia, campimetría, radiografía, tomografía).

La hiperprolactinemia de alguna forma interfiere con la ovulación, provocando amenorrea e infertilidad; el tratamiento con bromocriptina —al hacer reaparecer las menstruaciones y la fertilidad— plantea el riesgo que un posible embarazo, a través de la elevación de los estrógenos que le es propia, produzca crecimiento de las células prolactínicas, determinando aumento de volumen tumoral. Recientes observaciones muestran que las complicaciones en estos casos son excepcionales y que incluso habría reducción del tamaño del tumor con el uso de la bro-

mocriptina (9, 10, 11), a pesar de la hiperestrogenemia. Sin duda el éxito dependerá de una correcta indicación y control subsecuente.

El uso de bromocriptina es indiscutible en aquellas hiperprolactinemias, donde no se puede demostrar un tumor. También como complemento de la radioterapia o la cirugía de prolactinomas, cuando el paciente persiste con cifras elevadas de PRL.

3. Impotencia

La bromocriptina ha demostrado ser útil en los casos en que la impotencia masculina coexiste con hiperprolactinemia (12).

4. Acromegalia

Se ha usado, basándose en el efecto paradójico por el cual la bromocriptina reduce la GH en acromegálicos activos. Sin embargo, la necesidad de dosis elevadas, que son muchas veces mal toleradas, lo transforman en tratamiento de excepción (13).

5. Enfermedad de Cushing

Basándose en el posible rol frenador del ACTH, se ha intentado su uso en la enfermedad de Cushing, comunicándose algunos resultados favorables. Sin embargo, aún no debe considerarse como tratamiento establecido (14, 15).

6. Enfermedad de Parkinson

En estos enfermos la destrucción de las células de la sustancia nigra (responsables de la conversión de dopa a dopamina) condiciona un déficit presináptico de dopamina, mediador que actúa en los receptores post-sinápticos del núcleo estriado.

Habitualmente se usa como tratamiento la L-dopa junto a un inhibidor de la dopa decarboxilasa. Pero en casos avanzados, la administración de L-dopa puede ser insuficiente porque, aunque las células de la sustancia nigra sean metabólicamente activas, su número puede estar muy reducido, generando cantidades insuficientes de dopamina para activar el cuerpo estriado.

Aquí aparece como una posibilidad terapéutica ideal un agonista dopaminérgico, como la bromocriptina, que actúa directamente en el receptor post-sináptico.

La experiencia clínica ha mostrado que las dosis requeridas en esta enfermedad son mucho mayores que las necesarias para inhibir la prolactina, probablemente por diferencias entre el acceso de la droga a los ganglios basales y a la hipófisis.

El uso de bromocriptina es útil, pero en dosis que habitualmente se asocian a importantes efectos colaterales; en cambio tiene su mayor utilidad cuando se asocia L-dopa, en cuyo caso dosis mucho menores potencian la acción y mejoran el resultado terapéutico (16).

En conclusión, la bromocriptina constituye un arma terapéutica de gran utilidad en los síndromes hiperprolactinéuticos. Su empleo requiere el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos en juego y el adecuado control de los cambios que en ellos la droga induce.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Son poco comunes, muchas veces transitorios y propios del comienzo del tratamiento. Al inicio de éste, un porcentaje cercano al 1% suele presentar náuseas y vómitos por acción directa sobre el centro del vómito o hipotensión ortostática por relajación de la musculatura lisa del lecho esplácnico o inhibición central de la actividad simpática.

En general, estos efectos disminuyen o se suprimen al iniciar la terapia con dosis bajas (del orden de 1,25 mg), las que deben aumentarse en forma progresiva y ser administradas después de las comidas.

En dosis elevadas y por acción dopaminérgica en la región mesolímbica cortical, la droga puede provocar síntomas neuropsiquiátricos con alteraciones de conducta. Se han descrito otros efectos, como visión borrosa, angina e

incluso hemorragia digestiva, pero hay que tener presente que estos son excepcionales (17).

En las dosis usadas como inhibidor de la prolactina, habitualmente —si hay efectos colaterales— éstos son de poca monta.

PRESENTACION Y DOSIS

Se encuentra como Parlodel-Sandoz, en comprimidos de 2,5 mg. Como inhibidor de la prolactina, habitualmente basta usar entre 2,5 y 7,5 mg; excepcionalmente puede requerirse dosis mayores. Como único tratamiento, en la enfermedad de Parkinson se han recomendado dosis de 100 mg. diarios.

REFERENCIAS:

1. Fluckger E.: Effect of bromocriptine on the hypothalamopituitary axis. Act. Endoc. Suplemento 216: 111, 1978.
2. Muñoz C.: Neurotransmisores, su participación en la relación hipotálamo-hipófisis, con especial énfasis en dopamina. En Hipotálamo e Hipófisis. Ed. Andrés Bello, 1980.
3. Robin C., Harter T.: Progress in prolactin physiology and pathology: Proceedings of the international symposium on prolactin. Nice-France, North-Holland Biomedical Press, 1977.
4. Kamberi I.A. et al: Effect of melatonin and serotonin on the release of FSH and prolactin. Endocrinology 88: 1288, 1971.
5. Lloyd H.M. et al: Effect of oestrogen and bromocriptine on in vivo secretion and mitosis in prolactin cell. Nature 255: 497, 1975.
6. Mcleod S.C. et al: Prevention and supression of post-partum lactation with 2-bromoalpha ergocriptine. Clin. Endocrin. 6: 653, 1977.
7. Besser G.M. et al: Results of long-term treatment with bromocriptine. Acta Endocr. Supl. 216: 187, 1978.
8. Frisen H., Tolis G.: The use of bromocriptine in galactorrhea-amenorrhea syndromes: the canadian cooperative study. Clinical Endocrinology 6: 91, 1977.
9. Jewelewicz R. et al: Clinical course and outcome of pregnancy in twenty-five patients with pituitary microadenoma. Am. J. Obst. Ginecol. 136: 339, 1980.
10. George S. et al: Regression of pituitary tumors, a possible effect of bromocriptine. Am. J. Med. 66: 697, 1979.

-
11. Thorner M. et al: Rapid regression of pituitary prolactinoma during bromocriptine treatment. *J. Clin. End. Met.* 51: 438, 1980.
 12. Prescott R.W.G. et al: Hyperprolactinemia in men, response to bromocriptine therapy. *Lancet* 1: 245, 1982.
 13. Wass J. et al: Long-term treatment of acromegaly with bromocriptine. *Br. Med. J.* 1: 875, 1972.
 14. Kennedy A.L. et al: ACTH and cortisol response to bromocriptine and results of long-term therapy in Cushing's disease. *Act. Endocrinology* 89: 461, 1978.
 15. Lamberts S.W.J.: The role of dopamine depletion in the pathogenesis of Cushing's disease and the possible consequence for medical therapy. *Clinical Endocrinology*: 185, 1977.
 16. Liberman A. et al: Treatment of Parkinson's disease with bromocriptine. *The New England J. of Med.* 295: 1400, 1976.
 17. Parkes D.: Bromocriptine. *The New England J. of Med.* 301: 873, 1979