

## Tratamiento médico de los estados hiperprolactinémicos con lisurida, un dopaminérgico de acción prolongada

ARTURO ZARATE\*  
MARIA EUGENIA FONSECA  
CARLOS MORAN  
ROGELIO MIRANDA

*Las drogas con una acción dopaminérgica han resultado muy útiles para resolver diversos cuadros ocasionados por secreción elevada de prolactina. En el presente trabajo se presentan los resultados obtenidos con lisurida, un nuevo agente dopaminérgico con acción más potente y de efecto más prolongado que sus antecesoras, administrada a la dosis de 0.2 mg una sola vez al día. Se logró normalizar la secreción de prolactina en mujeres hiperprolactinémicas, tanto con adenoma hipofisario como en*

*ausencia radiológica del mismo. Algunas pacientes que habían mostrado intolerancia absoluta a bromocriptina, respondieron favorablemente a la lisurida. Además, en casos de macroprolactinoma que requerían dosis importantes de otro agente dopaminérgico, se logró control con lisurida, a razón de 0.2 a 0.6 mg/día. Este nuevo agente constituye pues una alternativa médica en el tratamiento del síndrome de hiperprolactinemia.*

**CLAVES:** Hiperprolactinemia, agentes dopaminérgicos, lisurida.

La inclusión de las drogas dopaminérgicas en la terapéutica de una variada gama de padecimientos del sistema endocrino, se considera como uno de los más importantes avances en la farmacología, ya que no sólo vino a resolver el problema de las hiperpro-

lactinemias, sino que también ha contribuido a definir con una mayor precisión el mecanismo de secreción de la prolactina, la interrelación de ésta con otras hormonas y ha pavimentado el camino para el desarrollo de nuevas drogas capaces de simular o antagonizar la acción de los neurotransmisores. El uso de la bromocriptina —primer dopaminérgico— es ya de dominio popular, lo que ha permitido acumular una amplia experiencia para establecer su bondad y notable efecto terapéutico en todos los estados clínicos de hiperprolactinemia.<sup>1-3</sup>

Con base en todo lo anterior, se ha despertado un entusiasmo farmacéutico por encontrar sustancias con mayor potencia dopaminérgica, de acción prolongada y desprovistas de los efectos deseables

\* Académico numerario.

*Todos los investigadores:* Unidad de Investigación en Endocrinología y del Hospital de Gineco-Obstetricia Núm. 4 "Luis Castelazo Ayala". Instituto Mexicano del Seguro Social. Los autores son investigadores nacionales.

Parcialmente financiado con el donativo 021562 del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

típicos de la bromocriptina. Dentro de esta familia se encuentra el maleato de lisurida [3-(10,10 $\alpha$ -didehidro-7-metil-9-ergolinil)-1,1-dietil-urea, maleato hidrogenado], un alcaloide semisintético del cornezuelo de centeno, de acción dopaminérgica y antiserotoninérgica demostrada en múltiples estudios clínicos.<sup>4,5</sup> Se encontró que la lisurida es efectiva cuando se administra en una sola dosis al día y que puede utilizarse en forma alterna en casos con intolerancia a la bromocriptina.<sup>6</sup> En este informe se presenta el resultado obtenido con el uso de lisurida en un grupo de pacientes con hiperprolactinemia y variada patología clínica.

## Material y métodos

Se formaron tres grupos de pacientes con el común denominador de padecer hiperprolactinemia y ser mujeres entre 20 y 33 años de edad. El primer grupo estuvo constituido por cinco pacientes con síndrome de amenorrea y galactorrea, que habían asistido a la consulta con la intención de resolver su esterilidad y no habían tolerado la dosis mínima de 2.5 mg de bromocriptina. En dos de las cinco mujeres se había demostrado un microadenoma hipofisario mediante tomografía axial computada. El segundo grupo comprendía tres pacientes con un macroprolactinoma, ya sometidas a tratamiento con bromocriptina, a dosis entre 7.5 y 12.5 mg/d, para mantener los niveles de prolactina en el plasma por abajo de 50 ng/mL y así controlar el crecimiento del tumor. El tercer grupo lo constituían cuatro pacientes con esterilidad anovulatoria, debida supuestamente a hiperprolactinemia moderada (niveles por abajo de 40 ng/mL), que deseaban lograr un embarazo.

## Protocolo

En todos los casos se obtuvo una determinación pretratamiento de prolactina en sangre, utilizando el estuche comercial (Cea-Sorin) para radioinmunoanálisis, con el cual los autores poseen experiencia y un control de calidad.<sup>7</sup> Después se instituyó el tratamiento con lisurida a la dosis de 0.2 mg por vía bucal, administrada después de la comida nocturna. La dosis se incrementó en algunos casos, tomando en cuenta las determinaciones subsecuentes de prolactina y el desarrollo del cuadro clínico.

## Resultados

En el Cuadro I se puede apreciar el resultado del tratamiento con lisurida en el primer grupo del estudio. Todas las pacientes toleraron el medicamento a la dosis indicada, lo que llama la atención, ya que las mismas mujeres habían presentado antes una completa intolerancia a la bromocriptina, aun a dosis tan pequeñas como 0.75 mg. Todas las pacientes concibieron al cabo de cuatro a ocho meses del tratamiento; una vez que fue posible establecer bioquímicamente que estaban embarazadas, se suspendió la lisurida y se sometieron a la vigilancia habitual que se impone en esta situación.<sup>8</sup>

En el Cuadro II se presentan los principales datos de las pacientes con macroprolactinoma, del segundo grupo. En los tres casos se logró mantener al tumor bajo control, ya que los niveles de prolactina permanecieron abajo de 40 ng/mL; la tomografía computada no mostró datos sugestivos de crecimiento del tumor y los campos visuales no sufrieron cambios. Llama la atención la dosis tan baja del medicamento que se está utilizando y que las pa-

Cuadro I

Efecto clínico de lisurida en cinco pacientes con hiperprolactinemia que mostraron intolerancia a bromocriptina.

Caso No. (Edad)	Tiempo del padecimiento (meses)	Dosis de lisurida (mg/día)	Desaparición de amenorrea (meses de tratamiento)	Concepción (meses de tratamiento)
1 (23)*	24	0.2	3	3
2 (26)	36	0.2	4	6
3 (21)	10	0.2	2	8
4 (30)*	26	0.2	2	8
5 (28)	13	0.4	4	6

\* Microprolactinosa demostrado por tomografía computarizada.

## Cuadro II

### Tratamiento con lisurida en tres pacientes con un macroprolactinoma.

Caso No. (edad)	Tiempo de evolución del padecimiento (años)	Dosis previa de BC** (mg/día)	Dosis de lisurida/d	Nivel de PRL durante tratamiento (ng/ml)	Evolución clínica
1 (34)*	8	15-20	0.4	40	Asintomática
2 (30)	7	12-15	0.4	36	Asintomática
3 (31)	4	10-12	0.2	22	Asintomática

\* Se practicó adenomectomía hipofisaria cuatro años antes pero la hiperprolactinemia permaneció constante.

\*\* Los casos 1 y 3 son solteras y en el caso 2 no hay interés de embarazo.  
 \*\* BC: bromocriptina; PRL: prolactina.

cientes se encuentran menstruando regularmente y sin galactorrea.

En el último grupo se ha logrado embarazo en tres pacientes, después de tres a siete meses de tratamiento, con la dosis mínima de 0.2 mg de lisurida. Las otras dos pacientes han mostrado ya valores normales de prolactina y se ha detectado ovulación, pero aún no han concebido.

### Discusión

En el presente trabajo se confirma la efectividad terapéutica de los agentes dopaminérgicos en el manejo y control de las entidades que cursan con hipersecreción anormal de prolactina, tanto tumoral como cuando no se demuestra radiológicamente una lesión hipofisaria. Lo más importante es que existen ya varias drogas de este género, pero con variada potencia y tiempo de acción, lo cual facilita el tratamiento.

En el caso de lisurida, se pudo verificar que es efectiva a la dosis diaria de 0.2 mg y sobre todo, que se puede utilizar en lugar de la bromocriptina, cuando se encuentre una intolerancia absoluta a la misma. A este respecto se debe recordar que existen pacientes que son incapaces de tolerar la mínima cantidad de bromocriptina, por lo que la existencia de otras drogas para uso alterno constituye un avance importante. En los casos de macroprolactinoma también resulta benéfico contar con medicamentos de mayor potencia y duración más prolongada, ya que en estos casos se sugiere un tratamiento a largo plazo.<sup>9</sup>

### Agradecimientos

El Dr. Rafael Morán (Schering Mexicana, S.A. de C.V.) proporcionó la lisurida utilizada en el presente estudio.

### Referencias

1. THORNER MO; FLUCKIGER E; CALNE DB: *Bromocriptine. A clinical and pharmacological review.* New York, Raven Press, 1980, p 80.
2. BARBIERI RL; RYAN KJ: *Bromocriptine: endocrine, pharmacology and therapeutic applications.* Fertil Steril, 1983; 39:272.
3. MOLITCH ME; ELTON RL; BLACKWELL RE; CALDWELL B; CHANG RJ; JAFFE R; JOPLIN G; ROBBINS RJ; TYSON J; THORNER MO: *Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study.* J Clin Endocrinol Metab, 1985; 60:698.
4. BOHNET HG; HANKER JP; HOROWSKI R; WICKINGS EJ; SCHNEIDER HPG: *Suppression of prolactin secretion by lisuride throughout the menstrual cycle and in hyperprolactinaemic menstrual disorders.* Acta Endocr, 1979; 92:8.
5. KOIZUMI K; AONO T; KURACHI K: *The effect of lisuride hydrogen maleate on anterior pituitary hormones, oestradiol and cortisol in normal and hyperprolactinemic women.* Europ J Obstet Gynec Reprod Biol, 1985; 20:19.
6. DE CECCO L; FOGLIA G; RAGNI N; ROSSATO P; VENTURINI PL: *The effect of lisuride hydrogen maleate in the hyperprolactinaemia- amenorrhoea syndrome: clinical and hormonal responses.* Clin Endocr, 1978; 9:491.
7. ZARATE A; MORAN C; MIRANDA R; LOYO M; MEDINA M; FONSECA ME: *Long-acting bromocriptine for the acute treatment of large macroprolactinomas.* J Endocrinol Invest, 1987; 10:233.
8. ROBINSON AG; NELSON PB: *Prolactinomas in women: current therapies.* Ann Inter Med, 1983; 99:115.
9. MCGREGOR AM; SCANLON MF; HALL K; COOK DB; HALL R: *Reduction in size of a pituitary tumor by bromocriptine therapy.* N Engl J Med, 1979; 300:291.