

Resúmenes Epistemonikos

Medwave 2016;16(Suppl3):e6545 doi: 10.5867/medwave.2016.6545

¿Cabergolina o bromocriptina para el prolactinoma?

Autores: Nicolás Triantafilo[1], Victoria Castro-Gutiérrez[2,3], Gabriel Rada[1,2,4,5,6]

Filiación:

[1] Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[2] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

[3] Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[4] Programa de Salud Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[5] GRADE working group

[6] The Cochrane Collaboration

E-mail: radagabriel@epistemonikos.org

Citación: Triantafilo N, Castro-Gutiérrez V, Rada G. Cabergoline or bromocriptine for prolactinoma?. *Medwave* 2016;16(Suppl3):e6545 doi: 10.5867/medwave.2016.6545
Fecha de publicación: 15/9/2016

Resumen

Cabergolina y bromocriptina son los fármacos más utilizados en el manejo del prolactinoma. Si bien cabergolina, un agonista dopaminérgico de vida media larga, tendría algunas ventajas desde el punto de vista fisiopatológico, no está claro si esto se traduce en un real beneficio. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, identificamos dos revisiones sistemáticas que en conjunto comprenden 12 estudios relevantes para la pregunta, incluyendo cinco estudios controlados aleatorizados. Realizamos un metanálisis y tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que la cabergolina es superior a la bromocriptina en la mejoría de la oligomenorrea/amenorrea y la galactorrea, probablemente aumenta la probabilidad de embarazo, y se asocia a menos efectos adversos. No está claro si cabergolina también es más efectiva sobre el crecimiento del tumor porque la certeza de la evidencia es muy baja.

Problema

El prolactinoma produce síntomas derivados de la secreción de prolactina y como consecuencia directa del crecimiento del tumor. Los inhibidores de dopamina por medio de la estimulación de los receptores D2 producen una inhibición de la secreción de prolactina por la hipófisis, y así logran disminuir tanto el tamaño del tumor, como la secreción de prolactina, por los que constituyen el pilar del tratamiento de esta patología. La bromocriptina ha sido utilizada desde hace décadas con este fin, pero tiene efectos adversos importantes. Cabergolina, al ser un agonista dopaminérgico de vida media larga, se asociaría a menos efectos adversos. Sin embargo, no está claro si estas ventajas fisiopatológicas se traducen en un real beneficio, ni la magnitud de este.

Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- La cabergolina es más efectiva que la bromocriptina en la mejoría de la oligomenorrea/amenorrea y la galactorrea, y probablemente aumenta la probabilidad de embarazo.
- No está claro si cabergolina es más efectiva que bromocriptina en aumentar la libido, impedir el aumento del tamaño del tumor, o evitar el compromiso del campo visual porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- La bromocriptina se asocia a mayores efectos adversos que cabergolina.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos dos revisiones sistemáticas [1],[2] que incluyen 12 estudios en total [3],[4],[5],[6],[7],[8],[9], [10],[11],[12],[13],[14], de los cuales cinco son estudios controlados aleatorizados pertinentes a la pregunta de este resumen [3],[9],[10],[12],[14]. Este resumen utiliza los datos de los estudios aleatorizados, excepto para algunos desenlaces que sólo fueron medidos en estudios de otro diseño [5],[6],[11].</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Un estudio utilizó como criterio de inclusión un valor de referencia de prolactina mayor al normal [10], dos estudios un valor dos veces mayor al normal [3],[14], y un estudio un valor tres veces mayor [12]. No se encontraron datos de niveles de prolactina en los criterios de inclusión para un estudio dentro de las revisiones sistemáticas [9]. Tres estudios incluyeron mujeres con amenorrea mayor a tres meses [3],[10],[14], y un estudio incluyó a mujeres con hiperprolactinemia que se sometían a inseminación intrauterina [9]. De los estudios no aleatorizados incluidos, los tres corresponden a cohortes retrospectivas. Dos incluyeron sólo a hombres con macroprolactinoma [5] y prolactinoma (micro y macroprolactinoma) [11]. Uno incluyó pacientes con hiperprolactinemia [6], sin mayores especificaciones en las revisiones sistemáticas identificadas.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>Todos los estudios compararon bromocriptina versus cabergolina. Sobre la intervención de bromocriptina: tres estudios utilizaron dosis de bromocriptina de 5-10 mg /día [10], [12],[14], y dos estudios utilizaron dosis de 5 mg/día [3],[9]. De los estudios no aleatorizados, uno utilizó dosis de 1,25 mg dos veces al día por una semana, luego 2,5 mg dos veces al día por tres semanas, posteriormente dosis según niveles de prolactina [5]. Uno utilizó 2,5 mg en la tarde por dos semanas, luego 5 mg después de almuerzo y 2,5 mg en la tarde, posteriormente según niveles de prolactina [6]. Sobre la intervención de cabergolina: un estudio utilizó dosis de 0,25 mg dos veces a la semana [9], un estudio 0,5 mg/semana [3], un estudio 1 mg/semana [12] y dos estudios 1-2 mg/semana [10],[14]. Dentro de los estudios no aleatorizados, uno utilizó dosis de 0,5 mg una vez a la semana por 15 días, luego 0,5 mg dos veces a la semana y posteriormente dosis según niveles de prolactina [5]. Un estudio utilizó 0,25 mg una vez a la semana por una semana, luego dos veces a la semana por una semana, posteriormente 0,5 mg dos veces a la semana y finalmente dosis según niveles de prolactina [6]. Para un estudio no se especifican dosis de cabergolina y bromocriptina en ninguna de las revisiones identificadas [11].</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Las distintas revisiones sistemáticas identificadas agruparon los desenlaces de la siguiente forma: Amenorrea/ oligomenorrea y galactorrea (metanalizado en ambas revisiones sistemáticas [1],[2]). Disminución de la libido, aumento del tamaño del tumor, baja testosterona, infertilidad masculina, embarazo, disfunción sexual, incremento de niveles de prolactina y defectos del campo visual (sólo metanalizado en una revisión [2]). Efectos adversos (náuseas, vómitos, hipotensión, cefalea entre otros) (sólo metanalizado en una revisión [1]).</p>

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de cabergolina comparada con bromocriptina en el manejo del prolactinoma está basada en cinco estudios aleatorizados que incluyen 906 pacientes [3], [9], [10], [12], [14], y en tres estudios no aleatorizados [5], [6], [11] desde los cuales se obtuvo información sobre desenlaces no medidos en los estudios aleatorizados. Los cinco estudios aleatorizados (906 pacientes) midieron el desenlace oligomenorrea/amenorrea [3], [9], [10], [12], [14], cuatro reportaron galactorrea [3], [9], [12], [14], uno entregó información sobre la tasa de embarazo [9] y cuatro reportaron efectos adversos [3], [10], [12], [14]. Dos estudios no aleatorizados aportaron información sobre aumento de la libido [5], [6], uno sobre el aumento del tamaño del tumor [11] y uno sobre el compromiso del campo visual [6].

El resumen de los resultados es el siguiente:

- La cabergolina es más efectiva que la bromocriptina en la recuperación de la oligomenorrea/amenorrea. La certeza de la evidencia es alta.
- La cabergolina es más efectiva que la bromocriptina en la mejoría de la galactorrea. La certeza de la evidencia es alta.
- La cabergolina probablemente aumenta la probabilidad de embarazo comparada con bromocriptina. La certeza de la evidencia es moderada.
- No está claro si cabergolina es más efectiva que bromocriptina en aumentar la libido porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- No está claro si cabergolina es más efectiva que bromocriptina en impedir el aumento del tamaño del tumor porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- No está claro si cabergolina es más efectiva que bromocriptina en evitar el compromiso del campo visual porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- La cabergolina se asocia a menores efectos adversos que bromocriptina. La certeza de la evidencia es alta.

Cabergolina versus bromocriptina para el prolactinoma				
Pacientes	Prolactinoma			
Intervención	Cabergolina			
Comparación	Bromocriptina			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	CON bromocriptina	CON cabergolina		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Amenorrea/ oligomenorrea	344 por 1000	182 por 1000	RR 0,53 (0,42 a 0,67)	⊕⊕⊕⊕ ¹ Alta
	Diferencia: 162 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 114 a 200 menos)			
Galactorrea	359 por 1000	93 por 1000	RR 0,26 (0,17 a 0,42)	⊕⊕⊕⊕ ^{2 3} Alta
	Diferencia: 266 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 208 a 298 menos)			
Embarazo	564 por 1000	818 por 1000	RR 1,45 (1,19 a 1,78)	⊕⊕⊕⊖ ² Moderada
	Diferencia: 254 pacientes más por 1000 (Margen de error: 107 a 440 más)			
Disminución de la libido	231 por 1000	268 por 1000	RR 1,16 (0,27 a 5,07)	⊕○○○ ^{4 5} Muy baja
	Diferencia: 37 pacientes más por 1000 (Margen de error: 168 menos a 939 más)			
Aumento del tamaño del tumor	69 por 1000	133 por 1000	RR 1,93 (0,30 a 12,4)	⊕○○○ ^{4 5} Muy baja
	Diferencia: 64 pacientes más por 1000 (Margen de error: 48 menos a 786 más)			
Defecto del campo visual	200 por 1000	106 por 1000	RR 0,53 (0,10 a 2,76)	⊕○○○ ^{4 5} Muy baja
	Diferencia: 94 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 180 menos a 352 más)			
Efectos adversos	706 por 1000	501 por 1000	RR 0,71 (0,52 a 0,96)	⊕⊕⊕⊕ ^{1 6} Alta
	Diferencia: 205 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 28 a 339 más)			

Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.
 RR: Riesgo relativo.
 GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **CON bromocriptina** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON cabergolina** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

¹ Si bien la mayoría de los estudios tienen riesgo de sesgo, el estudio que más datos aporta al metanálisis tiene bajo riesgo, por lo que no se disminuyó la certeza de la evidencia por este aspecto.
² Los estudios tienen riesgo de sesgo importante, por lo que se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel.
³ El tamaño del efecto es de gran magnitud, por lo que se incrementó la certeza de la evidencia en un nivel.
⁴ Los estudios que entregan información para este desenlace no son aleatorizados.
⁵ Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión.
⁶ Si bien existe inconsistencia, esta se debe a estudios con diferentes grados de diferencia a favor de cabergolina, por lo que la decisión clínica no varía.

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- La evidencia presentada en este resumen se aplica a mujeres que iniciarán agonistas dopaminérgicos por hiperprolactinemia asociada a oligo/amenorrea, infertilidad y/o galactorrea.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- En este resumen se privilegió, de acuerdo a la opinión de los autores, la revisión de resultados clínicos por sobre los resultados bioquímicos (por ejemplo, niveles de prolactina) dado que son finalmente estos resultados los que motivan la consulta al especialista previo al diagnóstico de hiperprolactinemia.
- Coinciden con aquellos mencionados en las revisiones sistemáticas y las principales guías clínicas.

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- A pesar de que los efectos adversos son frecuentes con ambas terapias, estos tienden a ser inespecíficos y de carácter leve. La principal diferencia entre ambos tratamientos estaría dada por la intensidad de los síntomas y la frecuencia de náuseas y vómitos.
- Considerando los beneficios clínicamente relevantes y con alta certeza de la evidencia, y la frecuencia de efectos adversos, la terapia con cabergolina es probablemente la mejor alternativa en términos de beneficio/riesgo.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

- Dado el perfil de efectos adversos y de beneficios, la mayoría de los pacientes y sus tratantes se inclinarán por cabergolina, especialmente si no existen consideraciones de recursos.

Consideraciones de recursos

- El tratamiento con cabergolina presenta un costo directo mayor al tratamiento con bromocriptina, sin embargo es un tratamiento más efectivo y con menos efectos adversos, lo cual también puede derivar en menores costos indirectos.
- A pesar de lo anterior, es importante mencionar que el tratamiento con bromocriptina logra la recuperación en un número importante de pacientes, por lo que se podría considerar en primera instancia en escenarios con limitaciones importantes de recursos.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

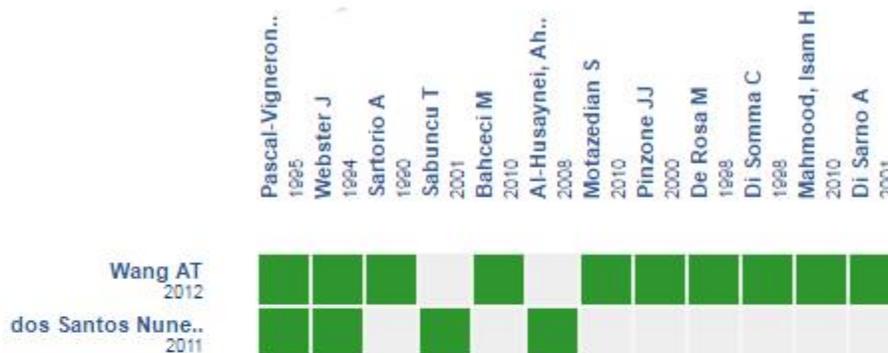
- Las conclusiones de este resumen concuerdan con las revisiones sistemáticas identificadas, las cuales favorecen el uso de cabergolina por sobre bromocriptina debido a su mayor eficacia y menor número de efectos adversos.
- Las conclusiones de este resumen concuerdan con la principal guía clínica [15] en este tema, que recomienda cabergolina por su mayor eficacia en normalizar los niveles de prolactina y reducir el tamaño del tumor. Es importante destacar que esta guía se basó exclusivamente en una de las revisiones sistemáticas identificadas en este resumen [2], la cual fue comisionada por la sociedad a cargo de la guía con este objetivo. Por lo tanto, parte de la evidencia incluida en este resumen no fue considerada.

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- La probabilidad que en el futuro la evidencia cambie las conclusiones de este resumen en relación a amenorrea(oligo), galactorrea, embarazo y efectos adversos, es baja.
 - En lo que respecta a la disminución de la libido, incremento del tamaño del tumor y disminución del defecto visual, la certeza de la evidencia es muy baja, por lo que nueva evidencia en el futuro sí podría cambiar nuestras conclusiones.
 - No existen estudios en curso respecto a esta materia, al menos de acuerdo a los registros de la *International Controlled Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud.
-

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cual se construyó la matriz aparece resaltada).

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Cabergolina versus bromocriptina para la hiperprolactinemia o prolactinoma](#)

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Referencias

1. dos Santos Nunes V, El Dib R, Boguszewski CL, Nogueira CR. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Pituitary*. 2011 Sep;14(3):259-65. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, Hazem A, Prasad C, Gathaiya NW, et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2012 Jul 24;1:33. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Al-Husaynei AJ, Mahmood IH, Al-Jubori ZS. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *Middle East Fertility Society Journal*. 2008;3(1):33-38. | [Link](#) |

4. Bahceci M, Sismanoglu A, Ulug U. Comparison of cabergoline and bromocriptine in patients with asymptomatic incidental hyperprolactinemia undergoing ICSI-ET. *Gynecol Endocrinol.* 2010 Jul;26(7):505-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. De Rosa M, Colao A, Di Sarno A, Ferone D, Landi ML, Zarrilli S, et al. Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine. *Eur J Endocrinol.* 1998 Mar;138(3):286-93. | [PubMed](#) |
6. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Nov;86(11):5256-61. | [PubMed](#) |
7. Di Somma C, Colao A, Di Sarno A, Klain M, Landi ML, Faccioli G, et al. Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Mar;83(3):807-13. | [PubMed](#) |
8. Mahmood IH, Al-Husaynei AJ, Mohamad SH. Comparative effects of bromocriptine and cabergoline on serum prolactin levels, liver and kidney function tests in hyperprolactinemic women. *Pakistan Journal of Medical Sciences Online.*2010;26(2):255-260. | [Link](#) |
9. Motazedian S, Babakhani L, Fereshtehnejad SM, Mojthahedi K. A comparison of bromocriptine & cabergoline on fertility outcome of hyperprolactinemic infertile women undergoing intrauterine insemination. *Indian J Med Res.* 2010 May;131:670-4. | [PubMed](#) |
10. Pascal-Vigneron V, Weryha G, Bosc M, Leclere J. [Hyperprolactinemic amenorrhea:treatment with cabergoline versus bromocriptine. Results of a national multicenter randomized double-blind study]. *Presse Med.* 1995 Apr 29;24(16):753-7. | [PubMed](#) |
11. Pinzone JJ, Katznelson L, Danila DC, Pauler DK, Miller CS, Klibanski A. Primary medical therapy of micro- and macroprolactinomas in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Sep;85(9):3053-7. | [PubMed](#) |
12. Sabuncu T, Arikan E, Tasan E, Hatemi H. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine on prolactin levels in hyperprolactinemic patients. *Intern Med.* 2001 Sep;40(9):857-61. | [PubMed](#) |
13. Sartorio A, Conti A, Ambrosi B, Muratori M, Morabito F, Faglia G. Osteocalcin levels in patients with microprolactinoma before and during medical treatment. *J Endocrinol Invest.* 1990 May;13(5):419-22. | [PubMed](#) |
14. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med.* 1994 Oct 6;331(14):904-9. | [PubMed](#) |
15. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of yperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;96(2):273-88. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Correspondencia a:

[1] Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Lira 63
Santiago Centro
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.