

TRABAJO ORIGINAL

Estudio retrospectivo sobre las posibles complicaciones materno-fetales de la exposición a cabergolina

Retrospective Study of any potencial Adverse Effects of Cabergoline on Pregnancy and Embryofetal Development

Stalldecker G.¹, Mallea Gil M.S.², Guitelman M.³, Alfieri A.⁴, Ballarino M.C.², Boero L.⁵, Carabelli M.A.¹, Cornaló D.⁶, Chervin A.⁷, Danilowicz K.⁵, Fainstein Day P.⁸, García Basavilbaso N.³, Glerean M.⁸, Goyan V.¹, Katz D.⁹, Loto M.G.¹⁰, Manavela M.⁵, Nahmías J.A.⁶, Rogozinski A.S.¹¹, Servidio M.¹², Vitale N.M.⁷

Departamento de Neuroendocrinología de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo

Hospitales participantes: ¹Htal. Pirovano, ²Htal. Militar, ³Htal. Durand, ⁴Htal. Posadas, ⁵Htal. de Clínicas, ⁶Htal. Rivadavia, ⁷Htal. Santa Lucía, ⁸Htal. Italiano, ⁹Instituto FLENI, ¹⁰Htal. Británico, ¹¹Htal. Ramos Mejía, ¹²Htal. Álvarez

RESUMEN

Objetivos: Estimar la frecuencia de complicaciones materno-fetales en mujeres que se embarazaron durante el tratamiento con cabergolina (CAB). Estimar la frecuencia de patología detectada posnacimiento en los niños producto de dichos embarazos.

Material y métodos: Estudio retrospectivo y multicéntrico de 86 embarazos en 78 mujeres con hiperprolactinemia idiopática (7) o tumoral (44 micro y 27 macro), en tratamiento con CAB en el momento de la concepción. Edad: 20 a 45 años; PRL inicial: 30 a 1429 ng/ml; duración del tratamiento previo al embarazo 1 a 120 meses; dosis: 0.125 a 4 mg/semana. El rango de exposición embriofetal a la CAB fue de 3 a 27 semanas, el 96.39% de las pacientes la recibió durante el primer trimestre y el 3.61% hasta el segundo.

Resultados: No hubo complicaciones mayores durante el embarazo. Se registraron 7 abortos espontáneos (8.1%) y 75 partos, de los cuales 49 fueron vaginales y 26 cesáreas. Se registraron 69 recién nacidos, 63 fueron a término y 6 pretérmino (8.8%), ninguno bajo peso para la edad gestacional.

En 3 (5.2%) recién nacidos se observó: 1 malformación mayor (Síndrome de Down) y 2 menores (hernia umbilical e inguinal).

Se obtuvo seguimiento de 42 recién nacidos; se diagnosticó epilepsia refractaria en uno y un trastorno generalizado del desarrollo en otro.

No se halló una mayor frecuencia de complicaciones en los embarazos ni en los recién nacidos expuestos a CAB que en la población normal. Sería necesario mayor número de pacientes para concluir sobre la seguridad de CAB durante el embarazo. **Rev Argent Endocrinol Metab 47: 25-29, 2010**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Palabras clave: cabergolina, hiperprolactinemia, embarazo

ABSTRACT

Objectives: To assess the rate of any potential adverse effects on pregnancy and embryo-fetal development in women who became pregnant under treatment with cabergoline (CAB). To follow up medical data of children who were born from mothers exposed to Cab in early weeks of gestation.

Material and methods: Observational, retrospective and multicenter study on 86 pregnancies in 78 women with idiopathic or tumoral hyperprolactinemia. All patients were under Cab at conception. The average age was 29 (range: 20-45). Pituitary images at diagnosis showed 44 microadenomas, 27 macroadenomas and 7 were normal. Serum PRL at baseline was between 30 and 1429 ng/ml. Duration of therapy before pregnancy ranged from 1 to 120 months. Maternal and fetal exposure to cabergoline and doses ranged from 0.125 to 4 mg/week. The mean serum PRL level under which patients achieved pregnancy was 17 ng/ml. Fetal exposure

ranged from 3 to 27 weeks; 96.39% of patients received CAB during the first trimester of pregnancy and 3.61% until the second one.

Results: No significant complications during pregnancy were found. Seven women (8.1%) had spontaneous abortions.

Term deliveries were recorded in 63/69, preterm in six (8.8%), none of them with low weight for gestational age. Neonatal abnormalities were observed in 3 (5.2%): 1 major (Down syndrome) and 2 minor malformations (umbilical and inguinal hernia). Two out of 42, developed abnormalities during the follow-up, one of them was a refractory epilepsy during the second month of life, the other presented a Pervasive Developmental Disorder diagnosed in the third year of life.

Conclusion: No significantly higher frequency of complications was found in pregnancies and/or offspring exposed to CAB than in normal population. Larger series of patients are needed to assess the safety. *Rev Argent Endocrinol Metab* 47: 25-29, 2010

No financial conflicts of interest exist.

Key words: cabergoline, hyperprolactinemia, pregnancy

INTRODUCCIÓN

La seguridad del tratamiento con bromoergocriptina (BEC) en mujeres con hiperprolactinemia (hiperPRL) idiopática o tumoral durante la primera etapa del embarazo se encuentra ampliamente avalada por la literatura internacional⁽¹⁻⁵⁾.

Desde los inicios de la década del 90 un nuevo agonista dopaminérgico de acción prolongada, la cabergolina (CAB), fue progresivamente reemplazando a la BEC en el tratamiento de la hiperPRL debido fundamentalmente a su prolongada vida media, su mayor efectividad y los menores efectos adversos gastrointestinales^(6,7). Los efectos de CAB sobre el desarrollo fetal han sido estudiados en menor número de casos que BEC⁽⁸⁻¹⁰⁾, por lo que existen pocos datos sobre la seguridad de esta droga durante el embarazo.

Se ha reportado que CAB es segura aún en niños y adolescentes; en aquellas que se embarazaron bajo tratamiento, los recién nacidos tuvieron un crecimiento y desarrollo normal en un seguimiento hasta 2 años⁽¹¹⁾.

Nos hemos propuesto mostrar nuestra experiencia en vista de la limitada bibliografía en relación a CAB y embarazo, así como la falta de consenso en el uso de la misma en pacientes con deseo de fertilidad.

Nuestro objetivo fue estimar la frecuencia de complicaciones materno-fetales en mujeres que se embarazaron durante el tratamiento con CAB y de la patología detectada posnacimiento y alejada al parto, en los niños producto de dichos embarazos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo y multicéntrico de 86 embarazos en 78 mujeres con hiperPRL idiopática o tumoral que se encontraban bajo tratamiento con CAB al momento de la concepción. Se registraron los embarazos hasta el año 2007. La mediana de edad fue 28.5 años (rango 20-45).

Criterios de inclusión: Mujeres con hiperPRL de origen idiopático o tumoral (micro o macroprolactinomas) que fueron tratadas con CAB durante un tiempo mayor a un mes previo a la gesta y que se embarazaron bajo tratamiento con el agonista dopaminérgico.

Criterios de exclusión: 1- Pacientes con hipotiroidismo no tratado o no compensado. 2- Pacientes que presentaban patologías asociadas con abortos recurrentes. 3- Pacientes bajo tratamiento con drogas de probable o conocida acción teratogénica.

En todos los casos la exposición a CAB fue anterior a la concepción, la que se asume que ocurrió 13 días después de la última menstruación⁽¹⁰⁾.

Ante el deseo de fertilidad, las pacientes fueron informadas de suspender CAB para reemplazar la misma por BEC. Sin embargo, todos los embarazos registrados en este trabajo ocurrieron inadvertidamente, y se les indicó la suspensión de CAB en el momento que asistieron a la consulta.

Se registró la historia obstétrica previa de las pacientes así como los abortos espontáneos, ectopía, embarazos múltiples, complicaciones del embarazo y síntomas de crecimiento tumoral,

todos ellos durante el tratamiento con CAB. Con respecto al parto, si el mismo fue pretérmino o a término, vaginal o por cesárea y si hubo complicaciones.

Se consideró recién nacido pretérmino a aquellos nacidos antes de la semana 37 de gestación, calculada a partir de la última menstruación, de acuerdo al criterio de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En cuanto a los recién nacidos se registró viabilidad, peso al nacer y malformaciones congénitas.

Se realizó seguimiento de los niños desde 8 semanas hasta un máximo de 16 años. Los niños fueron evaluados con los controles pediátricos habituales.

Metodología estadística: Se presentan las variables con su mediana y rango intercuartílico según distribución de la misma. Las variables categóricas se expresan como porcentajes. Las prevalencias de eventos no deseados se informan como porcentaje con su respectivo intervalo de confianza (95%). Se efectuó el análisis con el programa Stata version 8.0.

RESULTADOS

Se evaluaron 86 embarazos en 78 mujeres, con un rango de edad de 20 a 45 años (mediana: 28.5).

Al inicio, se diagnosticaron por resonancia magnética (RMI): 44 microadenomas, 27 macroadenomas y 7 hiperPRL idiopáticas (RMI normal). Las imágenes de control bajo tratamiento con CAB previo al embarazo, obtenidas en 74 mujeres mostraron 42 microadenomas, 18 macroadenomas, 4 aracnoidocelos y 10 normales. Durante el embarazo, 11 pacientes presentaron cefaleas y 5 trastornos visuales inespecíficos con campos visuales normales. Las imágenes de RMI realizadas en estas pacientes en el período posparto, no revelaron crecimiento tumoral en ninguna de ellas.

Dosis de cabergolina

Inicialmente el rango de PRL fue de 30 a 1429 ng/ml (mediana:160). Las pacientes fueron tratadas con CAB con un rango de dosis de 0.125-4 mg/semana (mediana: 0.5) por un período previo al embarazo de 1 a 120 meses (mediana: 12).

Los niveles de PRL bajo CAB con los que lograron embarazo fue de 17 ng/ml (rango 1,5-80 ng/ml).

Exposición fetal

El rango de exposición embriofetal a la CAB fue de 3 a 27 semanas con una mediana de 7 semanas, el 96.39% de las pacientes la recibió durante el primer trimestre y el 3.61% hasta el segundo trimestre.

Complicaciones del embarazo

Siete de 86 embarazos terminaron en abortos espontáneos. De las 79 gestas se pudieron registrar 75 partos, de los cuales fueron vaginales 49 y por cesárea 26. Sesenta y tres a término y 6 fueron pretérmino.

Las complicaciones observadas durante los embarazos se detallan en las tablas I y II.

Malformaciones congénitas y seguimiento

De 69 recién nacidos registrados, 63 fueron a término con un rango de peso entre 2.500 a 4.200 g (mediana: 3.210 gr) y 6 fueron pretérmino, ninguno con bajo peso para edad gestacional.

Los hallazgos al momento del nacimiento fueron: 1 malformación mayor (síndrome de Down), y 2 menores (hernia umbilical y hernia inguinal). En el seguimiento de 42 recién nacidos se diagnosticó epilepsia en uno y trastorno generalizado del desarrollo en otro.

Los eventos adversos materno-fetales se detallan en la tabla III.

DISCUSIÓN

Existen pocos datos publicados acerca de la seguridad de la CAB durante el embarazo, motivo por el cual nuestra experiencia constituye un aporte a la casuística internacional.

Nybo Andersen A.M. y col. reportaron un riesgo de abortos espontáneos en la población general de 10.9% sobre un total de 1.221.546 embarazos⁽¹²⁾. Guillan y col.⁽⁴⁾ refieren un riesgo de 9.9% en 6239 pacientes tratadas con BEC. En pacientes que estaban bajo tratamiento con CAB, Robert E. y col.⁽⁹⁾ comunicaron 23 abortos espontáneos en 226 embarazos, Ricci E. y col.⁽⁸⁾ 9.8% en 61 embarazos y Colao A. y col. 9% en 329⁽¹⁰⁾. En nuestro estudio la frecuencia de abortos espontáneos observada fue del 8.13% (IC 95%:2.2-14.9), por debajo de lo mencionado en los estudios anteriormente citados.

TABLA I

Complicaciones en embarazos	N 86	%
No	79	91.6
Sí	7	8.13

TABLA II

Complicaciones en embarazos	N
Diabetes	1
Intolerancia a la Glucosa	1
Hipertensión arterial	1
Quiste placentario	1
Colestasis	1
Fisura de bolsa c/ muerte fetal	1
Hematoma en la implantación	1

TABLA III

Frecuencia eventos maternofetales	%	IC 95%
Abortos	8.13	2.2-14.9
Alteraciones congénitas (3/69)	5.20	1-14.4
Pretérminos	8.80	3.3-18.2

En mujeres tratadas con BEC, la frecuencia de nacidos pretérmino fue de 12.5%^(4,5). En el presente estudio fue 8.8% siendo el peso de los recién nacidos adecuado para la edad gestacional y acorde con el 10.8% aportado por el SIP-CLAP (Ministerio de Salud Pública en Argentina - Sistema Informático Perinatal)

El registro de malformaciones trae aparejado una serie de dificultades metodológicas, una de las cuales es la dificultad diagnóstica al momento del nacimiento de muchas patologías congénitas, como así también el subregistro debido al reporte voluntario de los casos. Dos de los registros de malformaciones congénitas que funcionan actualmente son los de EUROCAT⁽¹³⁾ y ECLAMC⁽¹⁴⁾. EUROCAT refiere una tasa de malformaciones mayores de 2.2%. La frecuencia de malformaciones congénitas reportadas por ECLAMC, excluyendo Chile es de 2.66%, la de ECLAMC-Chile es de 2.88%⁽¹⁴⁾ y la de ECLAMC-HUSI (15) del 4.29%. En las pacientes que fueron medicadas con CAB, Ricci y col.⁽⁸⁾ observaron una malformación mayor y una menor en 49 nacidos vivos, mientras que Robert y col.⁽⁹⁾ reportaron cinco malformaciones mayores y una menor en 148 recién nacidos. Colao

y col.⁽¹⁰⁾ publican 23 malformaciones incluyendo mayores y menores en 258 partos (9%). En este trabajo hemos hallado 2 malformaciones menores (hernia umbilical e inguinal) y una malformación mayor (Sínd. de Down) en 69 recién nacidos (5.2%). Las dificultades mencionadas anteriormente y la cantidad de pacientes evaluados impiden sacar conclusiones estadísticamente significativas al respecto.

En el seguimiento de 42 de los 69 recién nacidos, durante un tiempo máximo de 16 años (mediana 3), se diagnosticó epilepsia a los 2 meses de edad en uno y trastorno generalizado del desarrollo (TGD) a los 3 años en otro. No existen estudios publicados de trastornos alejados del parto ya que en muchos de los trabajos no hubo un seguimiento de los recién nacidos a largo plazo. En los desórdenes relacionados con el autismo, entre ellos el TGD, los niños presentan alteraciones en el desarrollo de la conducta, de la comunicación y en el comportamiento social. Suelen ser diagnosticados antes de los 3 años de edad y están frecuentemente acompañados por anomalías en la función cognitiva, en el aprendizaje, en la atención y en el procesamiento sensorial. Un estudio epidemiológico realizado en 14 áreas de EE.UU. para determinar la prevalencia de los desórdenes relacionados con el autismo en niños de 8 años, arrojó un promedio de 6.6/1000 habitantes⁽¹⁶⁾. La prevalencia de epilepsia en nuestro país es de 6.2/1000⁽¹⁷⁾. En un estudio epidemiológico realizado en la ciudad de Buenos Aires en niños entre 6 y 12 años, se halló una prevalencia de 3.2/1000 que es similar a la de los países desarrollados⁽¹⁸⁾.

No se halló una mayor frecuencia de complicaciones en los embarazos ni en los recién nacidos expuestos a CAB que en la población normal.

Sería conveniente establecer la seguridad de la CAB en el embarazo, pero dado el bajo número de trabajos publicados con este agonista dopaminérgico, las conclusiones no alcanzan para obtener una significación estadística. Nuestro trabajo muestra la experiencia de los hospitales que integran el Departamento de Neuroendocrinología de SAEM aportando a la bibliografía una nueva casuística.

El presente estudio se efectuó sobre un escaso número de pacientes como para obtener datos estadísticamente significativos; por lo tanto, con el fin de poder evaluar adecuadamente la seguridad de la CAB, sería necesario ampliar el registro y estudio de los embarazos acaecidos durante el tratamiento con la misma.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Molitch M.E.** Medical treatment of prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28 (1): 143-169, 1999.
2. **Turkalj I., Peter Braun P, Krupp P.** Surveillance of bromocriptine in pregnancy. *JAMA* 247 (11): 1589-1591, 1982.
3. **Molitch M.E.** Management of prolactinomas during pregnancy. *Journal of Reproductive Medicine* 44 (12): 1121-1126, 1999.
4. **Gillam M.P, Molitch M.E, Lombardi G., Colao A.** Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 27: 485-534, 2006.
5. **Frohman L.** Pituitary tumors in pregnancy. *The Endocrinologist* 11 (5): 399-406, 2001.
6. **Ferrari C., Mattei A., Melis G.B., Paracchi A., Muratori M., Faglia G., Sghedoni D., Crosignani P.G.** Cabergoline: long-acting oral treatment of hiperprolactinemic disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 68: 1201-1206, 1989.
7. **Ciccarelli E., Giusti M., Miola C., Potenzoni F., Sghedoni D., Camanni F., Giordano G.** Effectiveness and tolerability of long term treatment with cabergoline, a new long-lasting ergoline derivative, in hyperprolactinemic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 69: 725-728, 1989.
8. **Ricci E., Parazzini F., Motta T., Ferrari C., Colao A., Clavenna A., Rocchi F., Gangi E., Paracchi S., Gasperi M., Lavezzari M., Nicolosi A., Simona Ferrero S., Landi M., Beck-Peccoz P., Bonati M.** Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol* 16 (6): 791-793, 2002.
9. **Robert E., Musatti L., Piscitelli G., Ferrari C.** Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. *Reprod Toxicol* 10: 333-337, 1996.
10. **Colao A., Abs R., Gonzalez Bárcena D., Chanson P., Paulus W., Kleinberg D.** Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12- year observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 68 (1): 66-71, 2008.
11. **Guillam P., Fideleff H., Boquete H.R., Molitch M.E.** Prolactin excess: treatment and toxicity. *Ped Endocrinol Rev* 2 (Suppl1): 108-114; 2004.
12. **Nybo Andersen A.M., Wohlfahrt J., Christens P., Olsen J., Melbye M.** Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 320: 1708-1712, 2000.
13. www.eurocat.ulster.ac.uk
14. **Nazer Herrera J.** Frecuencia de malformaciones en ECLAMC-Chile y en resto del ECLAMC www.redclinica.cl/html/archivos/30.pdf.
15. **Zarante Montoya I., Castillo M.C., García N., Suárez F., Gutiérrez C.A., Umaña A.** Análisis clínico epidemiológico de factores asociados a malformaciones congénitas ECLAMC-Hospital Universitario San Ignacio junio-diciembre 2001 *UNIVMED* 43 (2). 2002.
16. **Van Naarden Braun K., Pettygrove S., Daniels J., Miller L., Nicholas J., Baio J., Schieve L., Kirby R.S., Washington A., Brocksen S., Rahbar H., Rice C.** Centers for Disease Control and Prevention. Evaluation of a methodology for a collaborative multiple source surveillance network for autism spectrum disorders –Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2002. *MMWR Surveillance Summaries*. 56 (1): 29-40, 2007.
17. **Melcon M., Kochen S., Vergara R.** Prevalence and clinical features of epilepsy in Argentina. *Neuroepidemiology* 28 (1): 8-15, 2007.
18. **Somoza M., Forlenza R., Brussino M., Licciardi L.** Epidemiological Survey of Epilepsy in the Primary School Population in Buenos Aires. *Neuroepidemiology* 25 (2): 62-68, 2005.