

Utilidad de la cabergolina en pacientes portadores de prolactinoma resistentes o intolerantes a bromocriptina

Francisco Javier Velázquez-Chávez,* María de los Ángeles Tapia-González,* David González-Bárcena**

Resumen

Introducción: La terapia de elección de los prolactinomas son los agonistas dopaminérgicos, cuyo principal exponente es la bromocriptina, sin embargo, hay pacientes que no responden o presentan severos efectos secundarios (resistentes o intolerantes a bromocriptina, respectivamente). El objetivo en este estudio fue valorar la respuesta al uso de cabergolina en pacientes con prolactinomas, intolerantes o resistentes a bromocriptina.

Material y métodos: Se estudiaron 27 pacientes (25 mujeres y dos varones) en quienes se realizó determinación basal de prolactina y cada mes hasta completar tres meses, registrando los datos asociados a hiperprolactinemia y los efectos secundarios. La dosis inicial fue de 0.25 mg los lunes y jueves durante la primera semana, y 0.5 mg a partir de la segunda. El análisis estadístico incluyó la prueba de Shapiro-Wilk, Kruskal-Wallis y Anova.

Resultados: 22 pacientes presentaron microadenomas y cinco macroadenomas. En los intolerantes ($n = 11$) el valor inicial de prolactina de 61.45 ± 19.82 disminuyó al tercer mes a 4.94 ± 1.79 ($p < 0.024$). En los resistentes ($n = 16$), el valor basal fue 119.53 ± 11.52 ; 15 pacientes redujeron significativamente a 12.95 ± 3.66 ($p < 0.005$) al tercer mes de tratamiento. En ambos, los signos atribuibles a la hiperprolactinemia mejoraron significativamente, con poca incidencia de efectos secundarios.

Conclusiones: La cabergolina es útil en la mayoría de los pacientes considerados intolerantes o resistentes a la bromocriptina.

Palabras clave: Prolactinomas, resistencia, intolerancia, bromocriptina, cabergolina.

Summary

Background: Dopaminergic agonists are the treatment of choice for prolactinomas with bromocriptine being the primary agent used. There is a group of patients who are not responders to such therapy or have severe side effects (resistant or intolerant to bromocriptine, respectively). We undertook this study to evaluate the response to the administration of cabergoline in patients intolerant or resistant to bromocriptine.

Methods: Twenty seven patients (25 females and 2 males) were recruited with prolactin-pituitary tumors, obtaining basal serum prolactin samples and again each month up to 3 months. We recorded signs associated with hyperprolactinemia and secondary effects of cabergoline. The initial dose was 0.25 mg twice weekly during the first week, with an increase to 0.5 mg twice weekly from the second week until the conclusion of the study. Statistical analysis included Shapiro-Wilk, Kruskal-Wallis and ANOVA tests.

Results: Twenty two patients had microadenomas and five had macroadenomas. In the intolerant group ($n = 11$), the initial prolactin value of 61.45 ± 19.82 decreased by the third month to 4.94 ± 1.79 ($p < 0.024$). In the resistant group ($n = 16$), basal prolactin values were 119.53 ± 11.52 . In 15 of these patients, the prolactin value significantly decreased to 12.95 ± 3.66 ng/ml ($p < 0.005$) by the third month of treatment. In both groups the signs related to hyperprolactinemia significantly improved, with a low incidence of secondary effects due to cabergoline.

Conclusions: Cabergoline is useful in most patients considered as intolerant or resistant to bromocriptine.

Key words: Prolactinomas, resistance, intolerance, bromocriptine, cabergoline.

Introducción

La hiperprolactinemia es el trastorno más frecuente del eje hipotálamo hipófisis, cuya prevalencia varía de 0.4 en la población general a 9 a 17 % en mujeres con problemas reproductivos.¹⁻³ La mayor incidencia de adenomas hipofisarios se presenta entre los 30 y 60 años, observándose más tempranamente en mujeres (20 a 45 años) que en varones (35 a 60 años).⁴ El prolactinoma representa 60 % de los tumores hipofisarios⁵ y es la causa más común de hiperprolactinemia, clasificándose de acuerdo con su tamaño como micro o macroadenoma si es menor o mayor a 1 cm, respectivamente.⁶

La terapia de elección para la mayoría de los pacientes con hiperprolactinemia tumoral son los agonistas dopaminérgicos,

* Clínica de Neuroendocrinología, Departamento Clínico de Endocrinología, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F.

** Miembro de la Academia Nacional de Medicina y de la Academia Mexicana de Cirugía, México, D. F.

Solicitud de sobretiros:

Francisco Javier Velázquez-Chávez. Departamento Clínico de Endocrinología, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional La Raza, Seris y Zaachila s/n, Col. La Raza. Del. Azcapotzalco, 02990 México, D. F.

Tel.: (55) 5782 1088, extensiones 23234 y 23235.

E-mail: fcoj_velazquez@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 06-11-2008

Aceptado para publicación: 11-11-2009

cuyo estándar de oro hasta hace algunos años era la bromocriptina. Con este medicamento se tiene un índice de respuesta que varía entre 58 y 75 %, sin embargo, hay dos subgrupos de pacientes que no responden en forma adecuada, bien porque incluso a bajas dosis presentan severos efectos secundarios o porque a pesar de administrar dosis altas del medicamento no se alcanzan las metas terapéuticas. A estos subgrupos se les llama, respectivamente, intolerantes y resistentes a la bromocriptina.

Con el advenimiento de la cabergolina se han informado mayores índices de efectividad terapéutica y menor cantidad de efectos secundarios, por ser un fármaco más selectivo en su acción sobre los receptores dopaminérgicos tipo 2 (D_2).

El objetivo de este estudio fue valorar en pacientes con hiperprolactinemia tumoral la efectividad de la cabergolina para normalizar los valores séricos de prolactina, así como los síntomas que caracterizan a la enfermedad en pacientes que cumplen criterios para ser clasificados como resistentes o intolerantes a la bromocriptina.

Material y métodos

Se reclutaron pacientes portadores de prolactinoma en forma consecutiva en la consulta externa del Departamento de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, en la Ciudad de México, corroborados por estudios de tomografía computarizada helicoidal de silla turca y niveles elevados de prolactina (> 21 ng/ml) en al menos dos mediciones separadas. Todos los pacientes tuvieron niveles séricos normales de T_3 , T_4 L, TSH, hormona del crecimiento, IGF1, ACTH y cortisol. En las mujeres se realizó, además, una prueba de embarazo, la cual resultó negativa en todas. Dieciséis pacientes tuvieron criterios de resistencia y 11 de intolerancia a la bromocriptina. El periodo de lavado fue al menos de seis semanas.

Previo obtención del consentimiento informado se obtuvo una muestra basal de sangre a las 8 de la mañana, en condiciones de

ayuno y reposo. A los pacientes se les interrogó sobre los diversos signos y síntomas de la hiperprolactinemia, así como de los efectos adversos a la bromocriptina. El procedimiento se repitió mensualmente hasta completar tres meses de estudio.

La dosis de cabergolina fue de 0.25 mg los lunes y jueves durante la primera semana, con incremento a partir de la segunda semana a una dosis de 0.5 mg en los mismos días, manteniéndola por el resto del estudio.

Se midieron los niveles séricos de prolactina por medio de RIA, con límites de 2 a 190 ng/ml y coeficiente interensayo de 7.5 a 10.8 % e intraensayo de 5.5 a 8.3 %.

Todas las mujeres en edad fértil utilizaban algún método de barrera a fin de evitar un embarazo.

El análisis estadístico descriptivo fue realizado con SPSS para Windows versión 11, efectuando prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, de Kruskal-Wallis y análisis de varianza (Anova).

Resultados

Fueron reclutados 27 pacientes (25 mujeres y dos varones), con edad promedio de 35.93 ± 2.32 años (34.55 ± 4.15 en intolerantes *versus* 36.88 ± 2.77 en resistentes, $p = ns$). Veintidós presentaron microadenomas y cinco macroadenomas (cuadro I). Los valores iniciales de prolactina fueron: en intolerantes y resistentes, de 61.45 ± 19.82 (figura 1) *versus* 119.53 ± 11.52 , $p < 0.008$ ($n = 11$ *versus* $n = 16$), respectivamente (figura 2).

En los pacientes intolerantes a bromocriptina, los valores de prolactina disminuyeron progresivamente: en el primer mes fueron de 8.86 ± 3.44 ng/ml ($p < 0.028$), en el segundo de 6.177 ± 2.36 ng/ml ($p < 0.026$) y en el tercero de 4.94 ± 1.788 ng/ml ($p < 0.024$).

El cuadro II muestra la evolución favorable de las manifestaciones clínicas atribuibles a la hiperprolactinemia. La galactorrea, las alteraciones menstruales y la cefalea disminuyeron en forma significativa.

En el grupo de intolerantes a bromocriptina, 15 pacientes presentaron reducción significativa de los valores de prolactina

Cuadro I. Características demográficas de los pacientes por grupo

	Intolerantes		Resistentes	
	n	%	n	%
Total pacientes	11	40.74	16	59.25
Edad	34.55 ± 4.15		36.88 ± 2.77	
Masculinos	—	—	2	12.50
Femeninos	11	100.00	14	87.50
Microadenoma	10	90.90	12	75.00
Macroadenoma	1	9.09	4	25.00
Prolactina inicial (ng/ml)	61.45 ± 19.82		119.53 ± 11.52	

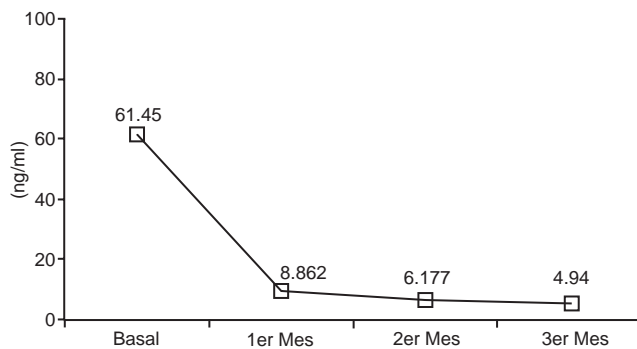


Figura 1. Niveles de prolactina (ng/ml) en pacientes intolerantes a bromocriptina ($n = 11$). Se aprecia disminución progresiva desde el primer mes, tomando en cuenta el valor superior del normal (21 ng/ml).

durante toda la terapia. Inicialmente la prolactina fue de 119.53 ± 11.52 ng/ml *versus* 28.89 ± 6.84 ng/ml ($p < 0.001$) al primer mes de tratamiento. Al segundo mes se redujo a 23.63 ± 8.86 ($p < 0.019$) y al tercer mes fue de 12.95 ± 3.66 ($p < 0.005$). Un paciente con un valor basal de 190 ng/ml no tuvo respuesta y al tercer mes se mantuvo en 179 ng/ml.

En este grupo ($n = 16$), 12 de 16 (75 %) pacientes tenía galactorrea, la cual se negativizó a los tres meses. Las alteraciones menstruales en seis pacientes (37.5 %) se encontraban aún a los tres meses en tres (18.75 %). La cefalea inicialmente en 10 pacientes (62.5 %) solo persistió en dos a los tres meses (12.5 %) (cuadro II).

Cuadro II. Signos y síntomas de hiperprolactinemia divididos por grupo y mes

	Intolerantes		Resistentes	
	(n = 11)	%	(n = 16)	%
Galactorrea	7	63.63	12	75.00
1 ^{er} mes	5	45.45	4	25.00
2 ^o mes	3	27.27	4	25.00
3 ^{er} mes	2	18.18	0	0.00
Alteraciones menstruales	4	36.36	6	37.50
1 ^{er} mes	3	27.27	3	18.75
2 ^o mes	2	18.18	3	18.75
3 ^{er} mes	1	9.09	3	18.75
Cefalea	7	63.63	10	62.50
1 ^{er} mes	9	81.81	8	50.00
2 ^o mes	1	9.09	2	12.50
3 ^{er} mes	1	9.09	2	12.50

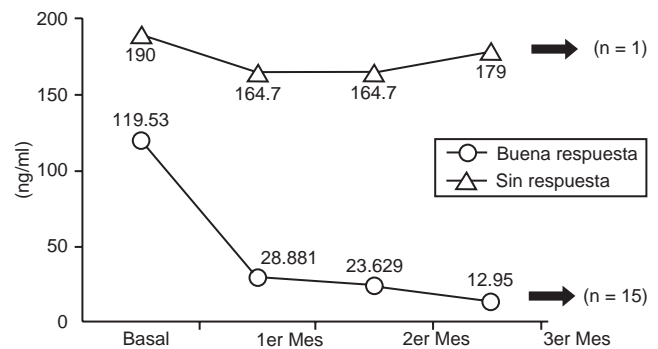


Figura 2. Niveles de prolactina (ng/ml) en pacientes resistentes a bromocriptina ($n = 16$). Se observa disminución progresiva desde el primer mes (grupo con buena respuesta $n = 15$). En la parte superior del gráfico se muestran los valores del único paciente en el que no se observó disminución.

En el grupo de intolerantes, el vértigo y la náusea solo se mantuvieron inicialmente en dos pacientes (18 %). Tres de 11 pacientes presentaron vómito, el cual desapareció a los dos meses. Dos tuvieron constipación nasal, que continuó a los tres meses en uno.

En el grupo de resistentes el vértigo, la náusea, el vómito y la constipación nasal disminuyeron significativamente (cuadro III).

Cuadro III. Efectos secundarios atribuibles al agonista dopaminérgico

	Intolerantes		Resistentes	
	(n = 11)	%	(n = 16)	%
Náusea	11	100.00	10	62.50
1 ^{er} mes	4	36.36	4	25.00
2 ^o mes	2	18.18	1	6.25
3 ^{er} mes	2	18.18	1	6.25
Vómito	3	27.27	4	25.00
1 ^{er} mes	1	9.09	0	0.00
2 ^o mes	0	0.00	0	0.00
3 ^{er} mes	0	0.00	0	0.00
Vértigo	11	100.00	8	50.00
1 ^{er} mes	6	54.54	4	25.00
2 ^o mes	2	18.18	1	6.25
3 ^{er} mes	2	18.18	1	6.25
Constipación	2	18.18	1	6.25
1 ^{er} mes	3	27.27	1	6.25
2 ^o mes	3	27.27	1	6.25
3 ^{er} mes	1	9.09	0	0.00
Hipotensión postural	1	9.09	0	0.00
1 ^{er} mes	0	0.00	0	0.00
2 ^o mes	0	0.00	0	0.00
3 ^{er} mes	0	0.00	0	0.00

Discusión

El tratamiento de elección para los prolactinomas es el farmacológico mediante la administración de agonistas dopaminérgicos, aunque en casos muy especiales puede estar indicada la terapia quirúrgica o la radioterapia.^{1,3,4,7,8} Hasta hace unos años, el principal exponente de este tipo de medicamentos fue la bromocriptina, el primer agonista dopaminérgico utilizado con un alto grado de eficacia,⁷⁻¹⁰ que todavía sigue siendo muy empleado en nuestro medio debido principalmente a razones económicas; es un alcaloide derivado del ergot que al aumentar directamente la liberación de dopamina inhibe la secreción hipofisaria de prolactina.¹¹ Entre otras acciones destaca la inhibición en la síntesis de ADN, lo cual le confiere la característica de “tumorostático”; además, se ha sugerido que tiene la capacidad de “desviar” el flujo sanguíneo destinado hacia el tumor, provocando necrosis tumoral, lo que le conferiría directamente una capacidad “tumoricida”.

A pesar de la efectividad de la bromocriptina, no todos los pacientes responden en forma adecuada. Se calcula que se cumplen criterios de resistencia en 10 a 20 % aproximadamente de los pacientes que usan bromocriptina, e intolerancia en 20 a 30 %. Esto se traduce en utilización de mayores dosis del medicamento o en extensión del tiempo de terapia a fin de lograr las metas terapéuticas. Sin embargo, existe gran controversia para diagnosticar intolerancia o resistencia a la bromocriptina, y se han empleado diversos criterios a lo largo de los años. Actualmente prevalece realizar el diagnóstico de resistencia con base en estudios de inmunohistoquímica y de receptores, lo cual es poco factible en la práctica general, por lo que en nuestro medio predominan los criterios clínicos: se considera que hay intolerancia cuando se presentan efectos secundarios moderados o severos incluso a bajas dosis de medicamento (1.25 mg diarios); en nuestro medio se califica (aún más controversial) de resistencia cuando un paciente no reduce al menos a 50 % los valores de prolactina pretratamiento durante un periodo de seis meses.

Estos criterios están acordes con los resultados de Di Sarno,¹² quien encontró que la dosis media útil de 7.5 mg/día de bromocriptina es suficiente para controlar la hiperprolactinemia en la mayoría de los macroadenomas, 5 mg para microadenomas y 2.5 mg para hiperprolactinemia no tumoral.

A fin de que los agonistas dopa puedan ejercer su acción, deberán tener una adecuada interacción con los receptores dopaminérgicos, de los cuales se conocen seis,¹³ divididos en las familias D₁ y D₂. La familia de receptores D₂ a su vez se subdivide en D_{2S}, D_{2L}, D₃ y D₄. Estos receptores tienen siete dominios transmembrana que se acoplan a los sistemas de trasducción de señal intracelular a través de las proteínas G, produciendo una inhibición en la síntesis y secreción de prolactina al inhibir la producción de adenilciclase y la de fosfolipasa C, y generando a su vez una supresión de la proliferación celular posiblemente por activación en las *extracellular signal-regulated kinases* e inducción en los mecanismos de apoptosis a nivel de los lactotrofos.¹²

La bromocriptina se une a los receptores D₁ y D₂, por lo que se le ha atribuido la presencia de mayores efectos secundarios; se especula que en algunos pacientes se tiene una mayor ocupación proporcional de los D₁. Los receptores dopaminérgicos tienen una amplia distribución corporal que va desde el sistema nervioso central hasta el riñón, los ganglios simpáticos, células cromafines de la glándula suprarrenal, retina, paratiroides, hipotálamo y tálamo.¹⁰ De ahí una presencia tan variada de efectos secundarios como vértigo, constipación nasal e intestinal, cefalea, vómito, taquicardia, hipotensión, etcétera. En algunos pacientes, la intensidad de estos síntomas llega a ser tan severa con la administración de bromocriptina, que es necesario suspender la terapia en forma definitiva.

Por su parte, la cabergolina es una ergolina sintética, selectiva, potente, de acción prolongada, que inhibe la secreción de prolactina en individuos y en los portadores de hiperprolactinemia. Debido a que posee mayor afinidad selectiva por los receptores D₂, se logra una mayor efectividad en la disminución de la prolactina y se ha notado disminución de los efectos secundarios a nivel de los sistemas vascular, gastrointestinal y de mucosas respiratorias.

Entre varios factores que parecen tener influencia en el resultado final de la terapia contra un adenoma hipofisario destacan dos: el tamaño tumoral y los niveles basales de prolactina.

En el presente estudio, 16 de 27 pacientes fueron considerados resistentes a la bromocriptina. En este grupo llama la atención que a diferencia del grupo de intolerantes, los niveles iniciales de prolactina fueron significativamente mayores (119.53 ± 11.52 versus 61.45 ± 19.81 ng/ml), lo cual puede influir en la respuesta a la terapia, ya que habitualmente a menores niveles de prolactina mejor respuesta en todos los parámetros considerados.

Aunque en ambos grupos fueron más comunes los microadenomas, en el de los resistentes hubo proporcionalmente mayor número de macroadenomas (25 % versus 9.09), lo que aunado a contar también con niveles mayores de prolactina explicaría que estos pacientes representan un mayor reto terapéutico. De hecho, dentro de los resistentes hubo un paciente que no respondió a la cabergolina, manteniendo elevados los niveles de prolactina durante toda la terapia.

En cuanto a los síntomas atribuibles al adenoma destaca que en el grupo de los pacientes intolerantes la cefalea aumentó durante el primer mes, aunque al término del tercer mes solo la presentaba un paciente. Este fenómeno también fue observado en la constipación intestinal: primero hubo un aumento transitorio que fue decayendo hasta una disminución importante al final del estudio. Aunque en el resto de los parámetros clínicos hubo mejoría no se abatieron en su totalidad los signos y síntomas de hiperprolactinemia, quizá debido al corto periodo de observación.

Lo mismo ocurrió con los pacientes intolerantes, sin embargo, la cabergolina permitió mayor tolerancia del paciente, además de que se logró disminución significativa en los niveles séricos de prolactina, hecho que no se había alcanzado con bromocriptina.

En el grupo de intolerantes, los niveles iniciales de prolactina se encontraron en un valor basal de 61.45 ± 19.816 , disminuyendo a 4.94 ± 1.79 a los tres meses. La reducción se observó más rápidamente, alcanzando un nivel sérico menor de prolactina que el grupo de pacientes resistentes. Esto indica que el grupo de intolerantes tiene mayor respuesta a la cabergolina, aunado a que se venció la intolerancia en 100 % de los pacientes reclutados en este estudio.

Por último, cabe destacar que la bromocriptina todavía se encuentra con mayor disponibilidad en nuestro medio debido a que es un medicamento más barato, a pesar de que la cabergolina tiene mayor efectividad terapéutica y menores efectos secundarios. Sería aconsejable realizar estudios de farmacoeconomía a fin de valorar la utilidad a largo plazo de la cabergolina (más cara) comparada con la bromocriptina, ya que es de esperar se necesite menos tiempo de aplicación de la primera para lograr las metas terapéuticas definitivas.

Referencias

1. Biller BM, Luciano A, Crosignani PG, Molitch M, Olive D, Rebor R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999;44:1075-1084.
2. Luciano A. Clinical presentation of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999;44(suppl 12):1085-1090.
3. Crosignani PG. Management of hyperprolactinemia in infertility. *J Reprod Med* 1999;44(suppl 12):1116-1120.
4. Faglia G. Epidemiology and pathogenesis of pituitary adenomas. *Acta Endocrinol* 1993;12(suppl 1):1-5.
5. Shimon I, Melmed S. Management of pituitary tumors. *Ann Intern Med* 1998;129:472-483.
6. Davis JRE, Farrell WE, Clayton RN. Pituitary tumors. *Reproduction* 2001;121:363-371.
7. Cunnah D, Besser G. Management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 1991;34:231-235.
8. Molitch M, Thorner M, Wilson C. Management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:996-1000.
9. Colao A, Annunziato L, Lombardi G. Treatment of prolactinomas. *Ann Med* 1998;30:425-429.
10. Emilien G, Maloteaux JM, Geurts M, Hoogenberg K, Cragg S. Dopamine receptors—physiological understanding to therapeutic intervention potential. *Pharmacol Therapeut* 1999;84:133-156.
11. Vance M, Evans W, Thorner M. Drugs five years later. Bromocriptine. *Ann Intern Med* 1984;100:78-91.
12. Di Sarno A, Laudi 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;86:5256-5261.
13. Molitch ME. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients. *Pituitary* 2005;8:43-52.