



Editorial

Sobre la resistencia a los agonistas dopaminérgicos

Paola Jervis,* Ernesto Sosa-Eroza*

El escenario de un paciente con prolactinoma que presenta resistencia a los agonistas dopaminérgicos (AD) es afortunadamente poco frecuente y no existen estudios al respecto en nuestra población. En la serie que se reporta en este número de la Revista,¹ sólo nueve de 209 (4.3%) pacientes atendidos en un centro de referencia cumplieron los criterios de incapacidad para normalizar la concentración sérica de prolactina (PRL) y para reducir por lo menos 50% el tamaño tumoral después de seis meses o más con tratamiento con cabergolina (CBG) de por lo menos 3 mg/semana.

Los pacientes en cuestión presentaron una alta prevalencia de factores, previamente reportados en la literatura acerca de este fenómeno, como la invasividad, componente quístico tumoral y el sexo masculino.² Por otra parte, Márquez y cols. encontraron que el abandono en algún momento del tratamiento y la obesidad también son frecuentes; 33% de los pacientes eran obesos y 78% habían suspendido su tratamiento en algún momento. Desafortunadamente no contamos con estos mismos datos en sujetos que respondieron al tratamiento para explorar si estas características se asocian o no a la resistencia de cabergolina.

En la actualidad la definición más utilizada de resistencia a AD es la incapacidad para alcanzar una concentración normal de PRL y para alcanzar una reducción del 50% del volumen tumoral bajo tratamiento con AD a dosis máximas tolerables.³ De igual manera, también se debe considerar como resistencia a la incapacidad para recuperar la fertilidad en pacientes en tratamiento con dosis estándar de AD. Existen también las respuestas discordantes,

es decir, reducciones tumorales sin normalización de las concentraciones de PRL y viceversa, otros pueden tener una resistencia parcial y requerir de dosis mayores de AD de las usuales para alcanzar la respuesta.^{4,5}

Se conoce poco de los mecanismos de resistencia a los AD en los prolactinomas. Se sabe que hay una menor expresión de receptores D2 (D2R); sin embargo, no se ha encontrado mutación alguna en los mismos. Es posible que la relación entre las isoformas del D2R sea variable y que las alteraciones moleculares se encuentren después del D2R por lo que ciertamente es un área que aún debe investigarse.⁴

En el manejo del paciente con resistencia a AD es necesario hacer uso de todas las estrategias disponibles. Aproximadamente 25% de los pacientes con prolactinoma son resistentes a bromocriptina y 80% de estos pacientes responderán a CBG;⁶ por lo que si la resistencia es a bromocriptina, entonces se recomienda el cambio de tratamiento por CBG.⁴ Con CBG el manejo inicial es el incremento paulatino de la dosis, de forma individualizada, tanto como sea posible, esperándose una reducción de PRL sin un incremento importante de enfermedad valvular cardíaca.^{4,7} se ha descrito que 10% de los pacientes con prolactinomas serán resistentes a este tratamiento.⁴ El manejo con cirugía transfenoidal es una opción para el paciente con resistencia al efecto de CBG o con intolerancia a dosis altas de la misma, siempre considerando su limitación cuando hay invasión al seno cavernoso, situación que se presentó en todos los pacientes de la serie mencionada.¹ A los pacientes que no obtienen resultados favorables luego de la cirugía o a quienes tienen prolactinomas invasores o

* Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades, CMN, Siglo XXI, IMSS.

Fecha de recepción: 01-Abril-2011

Fecha de recepción: 05-Abril-2011

malignos se les sugiere radioterapia y/o el agente alquilante temozolomide.⁴

El uso apropiado e individualizado con altas dosis de CBG puede ser una estrategia para alcanzar su completa eficacia contra los prolactinomas. Ono y cols⁷ en un estudio con 150 pacientes con prolactinomas (93 microadenomas y 57 macroadenomas), lograron un 99.3% de normalización de la hiperprolactinemia, posiblemente a razón de los siguientes puntos. Los prolactinomas que no respondieron por completo a dosis de CBG de 3 mg/sem probablemente eran resistentes, lo cual obligó al incremento paulatino de la dosis a 6 mg/sem, de ese modo se pudo tener éxito. El incremento de la dosis de CBG fue más rápido de lo usual; incluso se ajustó en intervalos de dos a cuatro semanas, en especial durante la fase temprana del tratamiento y al tercer mes después de su inicio, finalmente se controló la hiperprolactinemia en 74.7% de los pacientes. Los pacientes fueron tratados durante por lo menos seis y hasta 12 meses con dosis suficientes del AD, con lo que estuvieron en condiciones óptimas para la evaluación de la respuesta al mismo y, de esta manera, fueron catalogados efectivamente como resistentes a CBG.⁷ En un estudio que involucró 110 prolactinomas, Colao y cols.⁸ encontraron que la hiperprolactinemia se normalizó en 73.6% de los pacientes a los seis meses y 89.1% a los 24 meses del tratamiento y así demostraron que la normalización de la PRL se incrementa dependiendo de la duración del tratamiento con CBG. Estos estudios demuestran que el tiempo de tratamiento con CBG es de suma importancia y que los prolactinomas con pobre respuesta o resistencia a CBG deberán tratarse por un tiempo suficiente, por lo menos un año.

El escenario de un paciente con prolactinoma en una institución pública, como la del estudio de Márquez y cols., continúa difiriendo con el de otras series publicadas.^{2,3,5-8} El paciente masculino con prolactinoma lamentablemente acude a centros hospitalarios de tercer nivel en etapas tardías, con tumores invasores, en donde las alternativas terapéuticas son más limitadas y con pobres resultados. Existe toda una serie de obstáculos más que se atraviesan a lo largo de su manejo, como por ejemplo la falta de abastecimiento del medicamento, la gran demanda de pacientes que supera la disponibilidad de citas, etc.

Esta serie y el reporte que ahora genera tienen características muy valiosas, como la evaluación sistemática de los

pacientes y el registro de los datos de forma consistente. La evaluación de estos factores entre pacientes comparables con y sin resistencia a cabergolina podrá eventualmente generar una medida de asociación para cuantificar el riesgo.

Bibliografía

1. Márquez-López JA, Mendoza-Zubieta V, Ramírez-Rentería C, Mercado M. Características clínicas, bioquímicas y radiológicas de los prolactinomas resistentes a cabergolina en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI. *Rev Endocr Nutr* 2011; 19: 69-73.
2. Delgrange E, Daems T, Verhelst J, Abs R, Maiter D. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 747-752.
3. Guillian MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advance in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006; 27: 485-534.
4. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 273-288.
5. Molitch ME. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients. *Pituitary* 2005; 8: 43-52.
6. Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, Mockel J, Lamberigts G, Petrossians P, Coremans P, Mahler C, Stevenaert A, Verlooy J, Raftopoulos C, Beckers A. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2518-2522.
7. Ono M, Miki N, Kawamata T, Makino R, Amano K, Seki T, Kubo O, Hori T, Takano K. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4721-4727.
8. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Scavuzzo F, Cappabianca P, Pivonello R, Volpe R, Di Salle F, Cirillo S, Annunziato L, Lombardi G. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2247-2252.

Correspondencia:
Paola Jervis
E-mail: paolajervis@hotmail.com