



Artículo original

Características clínicas, bioquímicas y radiológicas de los prolactinomas resistentes a cabergolina en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI

José Antonio Márquez-López,* Victoria Mendoza-Zubieta,* Claudia Ramírez-Rentería,* Moisés Mercado*

Resumen

Antecedentes y objetivos: Del 10-20% de los pacientes con prolactinoma presentan resistencia a los agonistas dopaminérgicos (AD). El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia, así como las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de los pacientes con prolactinomas resistentes a cabergolina (CBG). **Material y métodos:** Fue un estudio descriptivo, observacional y transversal. Se analizaron los expedientes de los pacientes de la clínica de prolactinomas del CMN S.XXI y se seleccionaron ocho pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: a) Imposibilidad para normalizar los niveles de prolactina a pesar del uso de CBG a dosis ≥ 3 mg/semana por lo menos durante 12 meses y b) Imagen compatible con remanente tumoral hipofisario a pesar del antecedente de por lo menos una cirugía desmasificadora. **Resultados:** Todos los casos tuvieron tumores invasores. El 75% fue del género masculino. En el 37.5% se encontró un IMC superior a 30 kg/m². Hubo una correlación positiva entre el valor de prolactina al momento del diagnóstico y el IMC ($R = 0.76$, $p = 0.028$). **Conclusiones:** En nuestra serie, los factores más frecuentemente asociados a la resistencia completa a los AD fueron: Prolactina sérica inicial mayor a 1,000 ng/mL, tumor invasivo, composición heterogénea, género masculino y la presencia de sobrepeso u obesidad.

Palabras clave: Prolactinoma, cabergolina, resistencia a agonistas dopaminérgicos.

Antecedentes

Los prolactinomas son los tumores funcionales más frecuentes de la hipófisis y los agonistas dopaminérgicos (AD) son su principal opción terapéutica. La cabergolina (CBG)

Abstract

Background and objectives: From 10-20% of patients with prolactinoma are resistant to dopamine agonists (DA). The aim of this study was to determine the frequency and the clinical, biochemical and imaging of prolactinomas resistant to cabergoline (CBG). **Material and methods:** This was a descriptive, observational, transversal study. We analyzed the records of patients of clinical S. XXI CMN prolactinomas and selected 8 patients who met the following inclusion criteria: a) Failure to normalize prolactin levels despite the use of CBG at ≥ 3 mg/week for at least 12 months and b) Picture pituitary tumor remaining compliant despite a history of at least desmasificadora surgery. **Results:** All cases had invasive tumors. 75% were male. In the 37.5% found a BMI over 30 kg/m². There was a positive correlation between prolactin values at diagnosis and BMI ($R = 0.76$, $p = 0.028$). **Conclusions:** In our series, the most common factors associated with complete resistance to AD were: initial serum prolactin greater than 1,000 ng/mL, invasive tumor, heterogeneous, male gender and presence of overweight or obese.

Key words: Prolactinoma, cabergoline, resistance to dopamine agonists.

puede normalizar la prolactina (PRL) y reducir el tamaño tumoral hasta en un 86 y 92% de los pacientes, respectivamente.¹ La resistencia a AD se define como la persistencia de hiperprolactinemia y/o una reducción tumoral subóptima, menor al 50% de la lesión inicial, después de

* Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional «Siglo XXI», Instituto Mexicano del Seguro Social.

Fecha de recepción: 05-Enero-2011

Fecha de aceptación: 15-Marzo-2011

seis meses de tratamiento. La dosis de AD por arriba de la cual aplica esta definición varía entre estudios, pero suele ser de más de 10 mg/día de bromocriptina o más de 3 mg/semana de CBG.¹⁻³ La prevalencia de resistencia a AD es de aproximadamente 20% y es más frecuente en hombres y en pacientes con tumores invasores.¹⁻³ En estos pacientes con resistencia a los AD, las alternativas terapéuticas son la adición de análogos de la somatostatina (AS), la cirugía desmasificadora, la radioterapia y hasta el uso de agentes alquilantes como la temozolamida; con frecuencia, se opta por combinar varias de estas opciones.⁴⁻⁷

Los objetivos de este estudio fueron determinar la prevalencia así como las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de los pacientes con prolactinomas resistentes a CBG en nuestra población.

Material y métodos

El estudio se realizó en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Fue un estudio observacional, transversal y descriptivo. Se analizaron los expedientes de todos los pacientes de la Clínica de Prolactinomas en la cual se atienden de manera integral a 209 pacientes con macro y microprolactinomas. Se seleccionaron 8 pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: a) Imposibilidad para normalizar los niveles de prolactina a pesar del uso de CBG a dosis ≥ 3 mg/semana por lo menos durante 12 meses y b) Imagen compatible con remanente tumoral hipofisario.

La diabetes se definió según los criterios de la OMS; la hipertensión arterial según el JNC VII y el síndrome

metabólico, de acuerdo al ATP III. Se definió hipocortisolismo cuando el nivel de cortisol sérico matutino estaba por debajo de 5 $\mu\text{g/dL}$. El diagnóstico de hipotiroidismo central se realizó al encontrar una T4 libre < 0.6 ng/dL, en presencia de una TSH normal o baja. Se diagnosticó hipogonadismo hipogonadotrópico cuando los niveles de estradiol o testosterona estaban disminuidos (por debajo de 30 pg/mL y 300 ng/dL, respectivamente) en presencia de concentraciones normales o bajas de LH y FSH.

Las concentraciones séricas de PRL se determinaron por medio de inmunoensayo monoclonal quimioluminescente con límite de detección de 0.47 ng/mL e intervalos de confianza ínter e intra ensayo de 4% (Cobas, Roche Diagnostics, Mannheim). El resto de las hormonas fueron medidas por diferentes inmunoensayos disponibles comercialmente.

Se definió como panhipopituitarismo a la deficiencia de tres o más ejes hormonales hipofisarios. Para todas estas determinaciones hormonales se utilizaron ensayos inmunométricos ultrasensibles, previamente validados. El volumen tumoral fue calculado mediante la fórmula de Di Chiro y Nelson. De acuerdo a nuestro protocolo de estudio se obtuvieron determinaciones hormonales y estudios de imagen al momento del diagnóstico y posteriormente a los tres, seis y 12 meses, después de usar dosis de CBG ≥ 3 mg/semana por lo menos durante 12 meses.

Se utilizó estadística descriptiva no paramétrica para las variables de interés, debido al tamaño y distribución de la muestra. Los datos descriptivos se expresaron en medianas y rangos. Las comparaciones entre variables se realizaron empleando la U de Mann Whitney y la prueba exacta de Fisher dependiendo del tipo de variable. Se consideró como significativa una $p < 0.05$.

Cuadro I. Características generales de los pacientes.

No.	Edad al Dx (años)	G	Tx inicial	Invasión SC	Características iniciales		Al momento de iniciar con CBG ≥ 3 mg/semana	
					PRL ng/mL	VT	PRL ng/mL	VT
1	21	F	BEC	Sí	3,750	63,440	1,100	3,200
2	46	F	BEC	Sí	10,563	20,420	8,976	15,500
3	9	M	BEC	Sí	10,000	158,522	10,000	156,832
4	23	M	BEC	Sí	7,500	54,900	1,000	12,450
5	25	M	CBG	Sí	8,200	28,802	1,400	20,600
6	30	M	BEC	Sí	1,440	97,930	1,650	65,550
7	35	M	BEC	Sí	1,325	2,116	1,250	2,116
8	35	M	CBG	Sí	15,000	141,960	2,500	6,781
n = 8	m = 27.5	2F/6M	6 BEC/2 CBG	n = 8	m = 7,850	m = 59,170	m = 1,525	m = 13,975

Abreviaturas DX = Diagnóstico, m = mediana, G = Género, TX = tratamiento, F = femenino, M = Masculino, BEC = Bromocriptina, CBG = Cabergolina, VT = Volumen tumoral.

Resultados

De nuestra serie de 209 pacientes con prolactinoma, ocho pacientes presentaron resistencia completa a CBG, lo cual arroja una prevalencia del 3.8 %.

Las características iniciales de los pacientes se muestran en el cuadro I. La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 27.5 años (rango nueve a 46 años) y el 75% fue del género masculino. La mediana de peso fue 73.80 kg (63 a 88 kg) lo cual significó una mediana de IMC de 29.20 kg/m² (24 a 38 kg/m²); sólo un paciente tenía IMC normal, cuatro pacientes tenían sobrepeso y tres, obesidad. Los pacientes con mayor nivel de PRL fueron los que tuvieron mayor IMC. Encontramos una correlación positiva entre la PRL al momento del diagnóstico y el IMC ($R = 0.76$, $p = 0.028$) (Figura 1).

La hipertensión se encontró en el 12.5%; ningún paciente cumplía criterios para diabetes; sin embargo, hasta el 37.5% presentó glucosa alterada de ayuno y el 88% dislipidemia, se observó síndrome metabólico en el 37.5% (Figura 2).

Al momento del diagnóstico, el déficit campimétrico se presentó en el 100% y la cefalea en el 87.5% de los pacientes evaluados.

Las deficiencias hormonales durante el tratamiento más frecuentes fueron el hipotiroidismo y el hipogonadismo, ya que se presentaron en los ocho pacientes (100%); de los mismos, el hipocortisolismo se presentó en siete pacientes (87.5%); el IGF-1 se determinó inicialmente sólo en cuatro pacientes (50%), se encontró hiposomatotropismo en todos. Al final del seguimiento, todos los pacientes tenían evidencia de panhipopituitarismo.

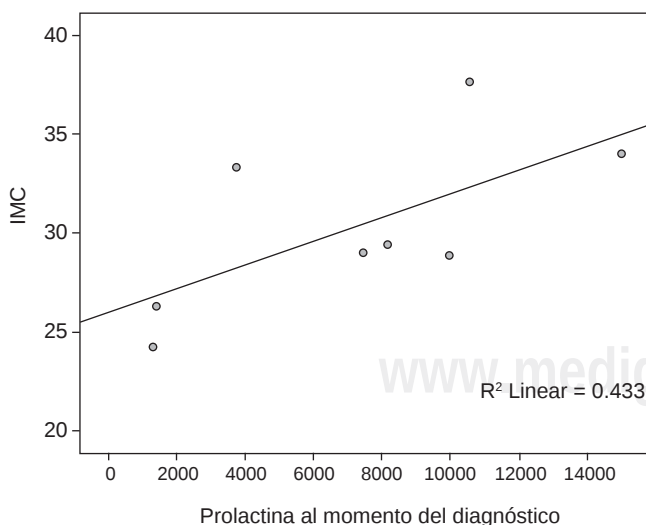
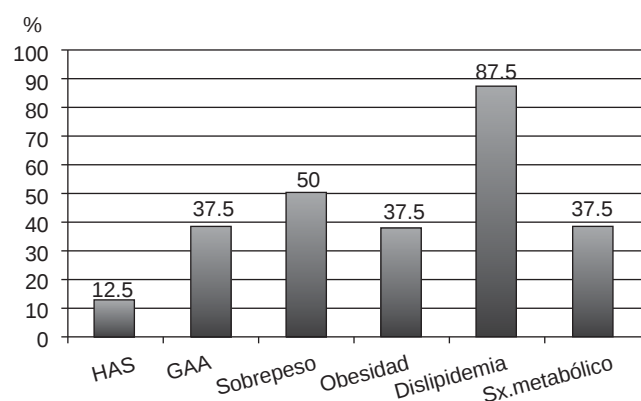


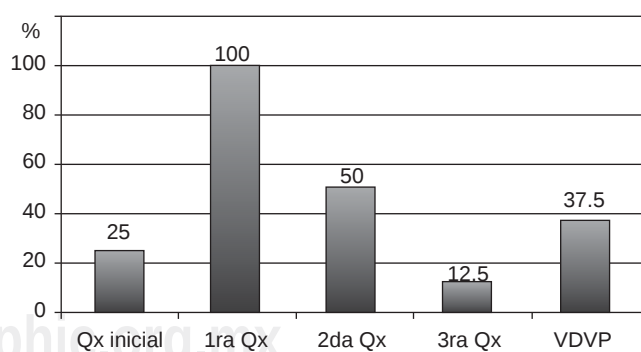
Figura 1. Correlación entre niveles séricos de prolactina e IMC.

A todos los pacientes se les sometió a desmasificación quirúrgica del tumor en algún momento de su evolución (Figura 3). El seguimiento y las diferentes terapias utilizadas en nuestros pacientes se muestran en el cuadro II. En cuanto a la terapia coadyuvante, se indicó análogos de la somatostatina en cuatro pacientes (50%), mientras que la radioterapia convencional se administró solamente a un paciente (12.5%). Ninguna paciente tuvo terapia de reemplazo hormonal con estrógenos y en cinco de seis pacientes masculinos se indicó la sustitución gonadal con enantato de testosterona. Los efectos adversos asociados al uso de dosis elevadas de CBG fueron muy poco frecuentes, sólo un paciente presentó náusea y cefalea intensa. El cuadro III muestra las características clínicas e



Abreviaturas: HAS: Hipertensión arterial sistémica; GAA: Glucosa de ayuno alterada.

Figura 2. Alteraciones clínicas más frecuentes en los pacientes con prolactinoma resistente a cabergolina.



Abreviaturas. QX: Terapia quirúrgica inicial, 1RA QX: Primera cirugía desmasificadora, 2DA QX: Segunda cirugía desmasificadora, 3RA QX: Tercera cirugía desmasificadora; VDVP: Colocación de válvula de derivación ventriculoperitoneal por hidrocefalia.

Figura 3. Porcentaje de pacientes con prolactinomas resistentes a cabergolina sometidos a cirugía desmasificadora.

Cuadro II. Respuesta al tratamiento con CBG dosis ≥ 3 mg/semana.

No.	CP	A los 3 meses de usar CBG a dosis ≥ 3 mg/semana			A los 6 meses de usar CBG a dosis ≥ 3 mg/semana			A los 12 meses de usar CBG a dosis ≥ 3 mg/semana				
		PRL ng/mL	Volumen tumoral (mm ³)	CR3	PRL ng/mL	Volumen tumoral (mm ³)	CR6	PRL ng/mL	Volumen tumoral (mm ³)	CRA	CT	LAR
1	1	283	3,143	-	211	3,143	-	113	1,493	-	1	-
2	1	8,639	14,196	-	7,015	14,196	-	9,278	18,691	-	1	-
3*	3	10,000	156,832	-	10,000	156,832	-	9,017	109,474	-	3	Sí
4	1	960	10,221	-	240	10,221	-	133	10,221	-	1	-
5	1	11,470	19,634	-	2,350	34,070	1	1,631	7,630	-	2	Sí
6	1	1,585	64,350	-	1,562	64,350	1	85	11,065	-	1	Sí
7	1	420	2,116	-	190	2,116	-	410	1,918	-	1	-
8	1	956	6,781	-	597	6,781	1	590	5,262	-	2	Sí
		Mediana 1,273	Mediana 12,208		Mediana 1,079	Mediana 12,208		Mediana 500	Mediana 8,925		n = 4	

Abreviaturas. CP: Número de cirugías previas realizadas antes de iniciar CBG a dosis ≥ 3 mg/semana, PRL: Niveles séricos de prolactina, CR3: Cirugía desmasificadora realizada a los 3 meses, CR6: Cirugía desmasificadora realizada a los 6 meses, CRA: Cirugía desmasificadora realizada a los 12 meses, CT: Número total de cirugías desmasificadoras realizadas en cada paciente, LAR: Uso de octreótide LAR.
* El paciente 3 había recibido radioterapia convencional de 27 sesiones

Cuadro III. Factores más frecuentes asociados a la resistencia completa a cabergolina.

Factores	%
PRL inicial > 1,000 ng/dL	100
Invasión al seno cavernoso	100
Volumen tumoral inicial > 10,000 mm ³	87.5
Tumor heterogéneo sólido-quístico	87.5
Género masculino	75.0
IMC > 30 kg/m ²	37.5

imagenológicas más frecuentemente encontradas en los pacientes con resistencia a AD.

Discusión

Los AD son los medicamentos de elección para el tratamiento inicial de los pacientes con prolactinoma ya que tienen una eficacia superior a la cirugía.⁸ No obstante, algunos pacientes con prolactinoma no toleran las dosis necesarias para normalizar los niveles de PRL y otros no responden satisfactoriamente, incluso a dosis más altas de las habituales, porque presentan resistencia farmacológica.⁹ Se han propuesto varias definiciones de resistencia tera-

péutica a los AD y no existe un consenso universalmente aceptado.¹⁰⁻¹² Nosotros definimos la resistencia total al tratamiento con CBG de acuerdo con los criterios de inclusión que fueron comentados previamente.^{13,14}

Llama la atención que hasta el 37.5% de nuestros pacientes tuvieron un IMC mayor de 30%. Se ha encontrado una asociación entre la obesidad y el macroprolactinoma, de hecho en algunos estudios experimentales se ha demostrado que una reducción de los receptores dopaminérgicos tipo 2 (D2R) produce un comportamiento obsesivo acompañado de obesidad severa. Nosotros encontramos una correlación de 0.76 ($p = 0.028$) al comparar los niveles de PRL con el IMC. La PRL tiene efectos pleiotrópicos en varios órganos y tejidos, incluyendo el adiposo; recientemente se ha observado un incremento ponderal asociado con los estados de hiperprolactinemia tumoral y algunos autores han descrito que al normalizar las concentraciones de PRL se evita y revierte la ganancia de peso, la cual es principalmente a expensas de tejido graso.^{1,2} Entre los mecanismos propuestos para explicar la ganancia de peso en algunos casos de hiperprolactinemia tumoral se comenta que esta hormona induce lipogénesis, reduce el tono dopaminérgico a nivel del sistema nervioso central e interrumpe la actividad circadiana de las hormonas que regulan el gasto energético a nivel hipotalámico.^{5,6}

Entre los mecanismos implicados en la resistencia de los prolactinomas a los AD se pueden mencionar la disminución en la absorción gastrointestinal del AD, la reducción en el número y en la afinidad de los D2R a nivel de las células tumorales y alteraciones en la señalización intracelular después de la interacción agonista-receptor.^{3,7,17} Se sabe que los estrógenos contrarrestan el efecto de los AD mediante múltiples mecanismos. Las dos mujeres de nuestra serie no recibieron terapia estrogénica.^{15,16}

Otros factores que se han encontrado asociados con la resistencia a los AD son una edad joven al diagnóstico, macroprolactinomas invasores de aspecto heterogéneo (sólido-quístico), con invasión al seno cavernoso y el género masculino.¹⁵⁻¹⁷

No existen muchas opciones terapéuticas para los pacientes resistentes a los AD, por lo que su manejo representa todo un reto.¹⁸ El uso de terapia multimodal es frecuente en estos casos y generalmente incluye dosis elevadas de agonista dopaminérgico, el empleo de cirugía desmasificadora, la aplicación de análogos de somatostatina, radioterapia y en algunos casos hasta quimioterapia experimental con temozolamida.

En conclusión, la resistencia total a los AD es rara, con una prevalencia del 3.8%. Los prolactinomas resistentes a cabergolina constituyen un reto, ya que habitualmente requieren de la combinación de varias estrategias terapéuticas para tener un control hormonal más o menos adecuado. Por otra parte, debido a que no hay un consenso para el diagnóstico y tratamiento de los prolactinomas resistentes a AD, es importante conocer las características clínicas, bioquímicas y radiográficas de estos casos. En nuestra serie, los factores más frecuentemente asociados fueron: Género masculino, edad de presentación joven, concentraciones de PRL elevadas, macroprolactinoma invasor, composición sólida-quística del tumor y sobrepeso/obesidad

Bibliografía

- Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med* 2003; 349: 2035-2045.
- Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1050-1057.
- 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.
- Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 67-99.
- Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL et al. Incidental finding on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* 2007; 357: 1821-1828.
- Vilar L, Freitas MC, Naves LA et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of Brazilian multicenter study with 1,234 patients. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 436-444.
- Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med* 2010; 362: 1219-1226.
- Colao A. The prolactinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 575-596.
- Guillan MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advance in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006; 27: 485-534.
- Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, Cadwell B, Chang RJ et al. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 698-705.
- Molitch ME. Medical treatment of prolactinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 143-169.
- Colao A, Di Sarno A, Pivonello R, di Somma C, Lombardi G. Dopamine receptor agonist for treating prolactinomas. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 787-800.
- Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P et al. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003; 349: 2023-2033.
- Molitch ME. Pituitary gland: can prolactinomas be cured medically? *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 186-188.
- Molitch ME. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients. *Pituitary* 2005; 8: 43-52.
- Molitch ME. The cabergoline-resistant prolactinoma patient: New challenges. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4643-4645.
- Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F et al. Prolactinoma resistant to standard dopamine agonist respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 876-883.
- Pinero A, Marcos-Alberca P, Fortes J. Cabergoline-related severe restrictive mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005; 353: 1976-1977.

Correspondencia:
José Antonio Márquez López
UMAE Hospital de Especialidades CMNSXXI
Teléfono: 5527766561
E-mail: guma_26@hotmail.com