

Tratamiento de prolactinomas con bromocriptina. Seguimiento a largo plazo

Millán-Guerrero RO,¹ Núñez-Orozco L,² Escobar-Izquierdo A,³
Isais-Millán S,⁴ Ramírez-Gutiérrez R⁵

RESUMEN

Los prolactinomas son causa común de disfunción sexual y reproducción. Las mujeres presentan amenorrea, galactorrea o esterilidad y los hombres impotencia, esterilidad o disminución de la libido. Los agonistas dopaminérgicos son la elección más común en el tratamiento médico de esta enfermedad, la más conocida es la bromocriptina. En Estados Unidos de América, desde hace varios años, han sido aceptados la bromocriptina, el pergolide y recientemente se agregó a la lista el cabergoline; cualquiera de los tres agonistas dopaminérgicos normaliza los niveles de prolactina y el tamaño del tumor se reduce 70% en seis meses. El trabajo presente describe el comportamiento durante 10 años de un grupo de enfermos con adenoma de hipófisis que fueron tratados con bromocriptina. Se concluye que la bromocriptina es segura y eficaz y representa un agonista dopaminérgico bien tolerado para el tratamiento en hombres y mujeres, en quienes la gestación no se logra.

Palabras clave: prolactinoma, esterilidad, agonistas dopaminérgicos, bromocriptina.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(6): 581-585

Prolactinoma with bromocriptine treatment. Long-term follow-up

ABSTRACT

Prolactinomas are a common cause of sexual dysfunction and reproduction. Women present amenorrhoea, galactorrea or sterility and men impotence, sterility or libido diminution. Dopaminergic agonists are commonest election in medical treatment of this disease, the most well-known is the bromocriptine. In U.S.A, bromocriptine and pergolide have been accepted several years ago, and recently cabergoline was added to the list; anyone of the three dopaminergic agonists standardizes the prolactose levels and the size of the tumor is reduced 70% in six months. The present work describes the behavior during 10 years of a group of patients with adenoma of hipofisis that were dealt with bromocriptine. We conclude that bromocriptine is safe and effective and represents a dopaminergic agonist well tolerated for the treatment in men and women, in whom gestation is not obtained.

Key words: prolactinoma, sterility, dopaminergic agonists, bromocriptine.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(6): 581-585

INTRODUCCIÓN

Los adenomas pituitarios son las neoplasias intracraneales más comunes y corresponden a 10% de todos los tumores cerebrales diagnosticados.¹ Los adenomas secretores de prolactina representan de 40 a 45% de los tumores pituitarios y son más co-

munes en mujeres que en hombres con una relación de 10:1, particularmente entre la 2ª y 3ª décadas de vida.² Se ha observado que en mujeres es más frecuente el microadenoma menor de 10 mm intrasellar y en hombres los macroadenomas con crecimiento hacia el seno esfenoidal o hacia arriba.² Los prolactinomas son causa común de disfunción sexual y reproducción.^{2,3} Las mujeres presentan amenorrea, galactorrea o esterilidad y los hombres impotencia, esterilidad o disminución de la libido.³

Los agonistas dopaminérgicos son la elección más común en el tratamiento médico de esta enfermedad, la más conocida es la bromocriptina. Investigaciones recientes demuestran que uno de los mecanismos de la bromocriptina para reducir el tamaño de los adenomas secretores de PRL, es la inhibición de la duplicación de ADN en las células productoras de PRL,⁴ con un efecto de proapoptosis en el prolactinoma.⁵ Han sido aceptados en Esta-

1. MD, DSC, Departamento de Neurología. Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. HGZ 1, IMSS, Colima, México.
2. MD, Servicio de Neurología CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, Cd. de México.
3. MD, Departamento de Biología Celular y Fisiología. Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.
4. Escuela de Medicina. Universidad Autónoma de Guadalajara.
5. MD, Departamento de Neurología. Hospital San José. Monterrey N.L., México.

Correspondencia: MD, Rebeca Millán Guerrero
J. Jesús Ponce No 538. Lomas de Circunvalación.
C.P. 28010, Colima, Colima. Tel: 01-(312)-314-1757
Correo electrónico: millanrebeca@hotmail.com

dos Unidos de América desde hace varios años, la bromocriptina, el pergolide y recientemente se agregó a la lista el cabergoline;^{2,6} con cualquiera de los tres agonistas dopaminérgicos, los pacientes normalizan los niveles de prolactina y el tamaño del tumor se reduce 70% en seis meses.

El presente trabajo describe el comportamiento durante 10 años, de un grupo de enfermos con adenoma de hipófisis que fueron tratados con bromocriptina. El propósito de este artículo es demostrar la eficacia de bromocriptina como terapia de prolactinomas.

MATERIAL Y MÉTODO

El objetivo de este trabajo fue estudiar las características clínicas y los resultados del tratamiento médico con bromocriptina y su comportamiento a través de 10 años.

El estudio tuvo un seguimiento de 10 años e inició en 1980 con 35 pacientes que acudieron al Servicio de Neurología de nuestro hospital. 15 hombres y 20 mujeres que presentaban diversos síntomas por varios años.

La muestra incluyó pacientes con microadenoma y con macroadenoma, las variables estudiadas fueron las siguientes :

1. Signos de sobreproducción hormonal con niveles séricos de prolactina y síntomas como amenorrea y galactorrea en mujeres e impotencia y disminución de la libido en hombres.
2. Tamaño del tumor con síntomas de efecto de masa como cefalea y alteraciones visuales por compresión quiasmática.
3. Comportamiento tumoral y desarrollo a través de 10 años.²

Las investigaciones iniciales incluyeron una completa historia, campimetría para determinar si la vía visual estaba comprometida, examen de monitoreo visual, y determinación de niveles plasmáticos de creatinina, T4 libre, TSH, LH y FSH. Los niveles de prolactina (PRL) fueron medidos usando (Inmunoteach, Marseille, France), la sensibilidad del análisis fue de 0.5 µg/litro y un coeficiente intra e inter. Ensayo de 2 y 7% respectivamente. Fueron considerados valores normales de prolactina de 2 a 20 µg/litro en hombres y de 5-25 µg/litro en mujeres.⁷ Todas las muestras sanguíneas fueron obtenidas de una vena antecubital y durante la fase folicular temprana en caso de mujeres menstruando. Las muestras plasmáticas fueron centrifugadas y almacenadas a -20 °C. Las muestras sanguíneas (1-1.5 mL) fueron fraccionadas en un 50-x1-cm Ultrogel Ac 44 columnas y equilibradas con PBS (pH7.4) conteniendo 0.1% BSA. Al inicio se realizó en 20 pacientes una tomografía axial computarizada de ca-

beza (TAC), para confirmar diagnóstico, y después fue realizada una resonancia nuclear magnética (RNM) para limitar el tamaño del tumor.⁸ Precontrast coronal spin echo T1-weighted sequences provided reformatted imágenes in the coronal plane, the oblique plane oriented along the pituitary stalk, and the axial plane oriented along the sellar floor.

Después de confirmar el diagnóstico de prolactinoma,^{1,3} ofrecimos la terapia médica con bromocriptina o la opción quirúrgica con cirugía transcraneal o transesfenoidal por elección del paciente.^{3,9-13} La dosis de bromocriptina inicial fue de ¼ de tableta diaria y se ajustó dosis de tratamiento de acuerdo con la respuesta de reducción de prolactina sérica. A pacientes con persistencia de prolactina elevada, se les incrementó la dosis a una tableta tres o cuatro veces al día o más. Los niveles de PRL se midieron cada mes; después de un año cada cuatro meses y RNM o TAC cada dos años.²

La duración del tratamiento no se determinó con claridad, inicialmente se aceptó que fuese de cinco a seis años de tratamiento continuo como lo reporta la literatura² y se llevó a cabo un seguimiento clínico con niveles séricos de prolactina para reinstalar y prolongar el tratamiento en caso necesario.

En el análisis para datos cuantitativos se empleó prueba de T pareada; una significancia de 0,05 fue considerada para p, los datos cualitativos se compararon usando χ^2 y se realizó ANOVA y análisis de correlación de Person. Los cálculos estadísticos fueron realizados usando el software SPSS y son presentados como media \pm sd.¹⁴

RESULTADOS

De los 35 pacientes estudiados, 14 fueron hombres y 21 mujeres. Con edad de 37 (\pm 5.5) años, con tiempo de enfermedad de 4.8 (\pm 3.8) años. Los síntomas que predominaron fueron el complejo cefalea/amenorrea/galactorrea, seguido de esterilidad, disfunción eréctil y disminución de la libido. El carácter de la cefalea fue de hemisférico indistinto, pulsátil, con vómito y visión borrosa, con un comportamiento periódico y frecuencia variable de una vez al mes en los primeros años, con incremento gradual hasta llegar a ser diario (Tabla 1).

Los valores de PRL oscilaron de 50 ng/mL los más bajos, hasta 700 ng/mL, con una media de 117 ± 30 ng/mL (Figura 1). La correlación entre niveles de prolactina y tiempo de evolución de la enfermedad fue de 0.29. La correlación entre niveles de prolactina y diagnóstico de microadenoma fue de 0.096. La correlación entre niveles de prolactina y diagnóstico de macroadenoma fue de 0.096. La correlación entre niveles de prolactina y edad fue de 0.079. Los

Tabla 1
Comparación de hallazgos clínicos y biológicos entre pacientes con macroadenoma y microadenoma

	Macroadenoma n = 20	Microadenoma n=15	Comportamiento estadístico
Sexo ratio (F/M)	12/8	9/6	NS
Tiempo (años)	6.4 (± 2.2)	4.1(± 2.5)	NS
Galactorrea	5%		P = 0.01
Cefalea/amenorrea/galactorrea	30%	29.9%	NS
Amenorrea/galactorrea		6.6%	P = 0.001
Cefalea/amenorrea		13.3%	P = 0.002
Amenorrea/esterilidad		6.6%	P = 0.001
Cefalea	15%	6.6%	P = 0.04
Hemianopsia/amenorrea/galactorrea	10%		P = 0.001
Hemianopsia bitemporal	35%		P = 0.0001
Hipertensión endocraneal*	5%		P = 0.01
Esterilidad		40%	P = 0.0001

F: Femenino; M: Masculino

* Cefalea, vómito y papiledema

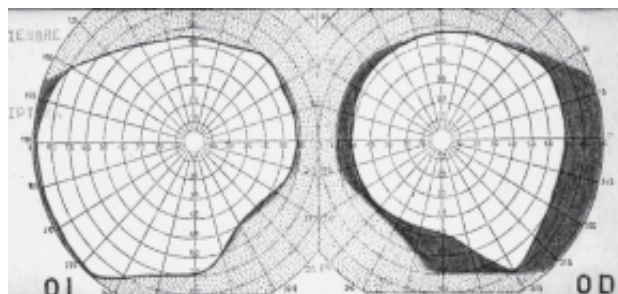
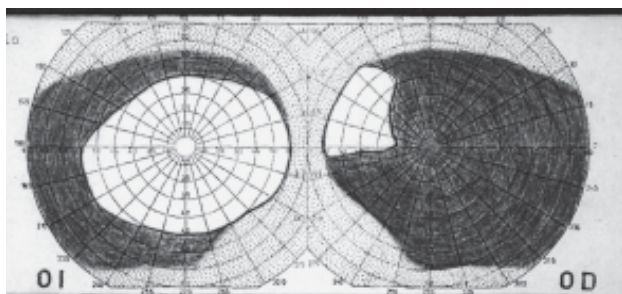


Figura 1. Campo visual del prolactinoma de un paciente antes y después de dos meses con tratamiento con bromocriptina.

niveles plasmáticos de creatinina, T4 libre, TSH, LH y FSH resultaron normales.

Los estudios radiológicos de tomografía en 20 pacientes confirmaron el diagnóstico de macroadenoma. La resonancia magnética diagnosticó microadenomas en 15 pacientes.

No hubo diferencia significativa en relación al sexo con microadenoma o macroadenoma $p > 0.02$.

La dosis empleada de bromocriptina fue de dos a cinco tabletas por día, con una media de tres tabletas. La correlación de dosis de bromocriptina y niveles de prolactina basales fue de 0.67. Los efectos secundarios a la bromocriptina fueron mínimos, solamente dos pacientes presentaron vértigo, que desapareció espontáneamente.

Todas las anomalías visuales fueron revertidas al mes de iniciar el tratamiento. Catorce pacientes tenían amenorrea de varios años de duración, en todas se regularizó la menstruación en un tiempo promedio de 5.5 meses. Dos pacientes se embarazaron al año de tratamiento y continuaron

tomando la bromocriptina durante la gestación sin efectos teratogénicos en el producto. En seis pacientes con microadenoma con esterilidad, el número y movilidad de espermatozoides mostró cambios significativos después del tratamiento comparados con el estado basal $p < 0.0001$.

Un mes después del tratamiento, los niveles de prolactina descendieron en forma significativa comparado con la etapa basal $p < 0.0001$ y a los tres meses se encontraban en valores normales; mismos que continuaron hasta los 10 años de seguimiento (Figura 2).

Los niveles se mantuvieron en 250 ng/mL solamente en un paciente, por lo que fue excluido del estudio y se planteó la alternativa quirúrgica. También tuvimos problemas con dos pacientes de más de cinco años con enfermedad y síndrome quiasmático por extensión del macroadenoma, con niveles de prolactina de 500 ng/mL en la fase basal, con reducción a 30 ng/mL, cuando el tratamiento era regular, y las elevaciones hasta 500 ng/mL cuan-

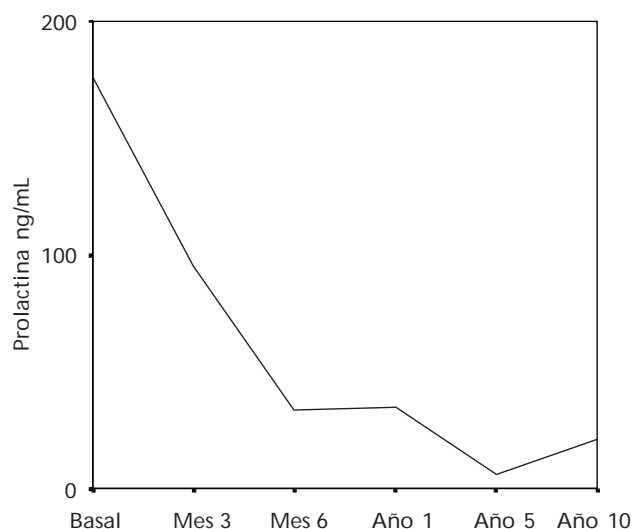


Figura 2. Valores de prolactina en 50 pacientes tratados con bromocriptina durante un periodo de 10 años. $P < 0.0001$.

do olvidaban tomar el tratamiento al año. Al final del seguimiento, la reducción de PRL fue constante, sin efectos adversos en el resto de pacientes. En los 32 pacientes, al término de cinco años se suspendió el tratamiento. En 31 de estos pacientes, los niveles de PRL se elevaron y reaparecieron los síntomas basales a los tres meses de suspendida la bromocriptina. Hasta el momento han tenido que continuar tomando el tratamiento. En una paciente no se han elevado los niveles de PRL y permanece asintomática siete años después.

CONCLUSIONES

En el presente trabajo estudiamos el comportamiento de 35 pacientes con adenoma de hipófisis tratados con bromocriptina. Los síntomas referidos por los pacientes fueron diferentes si se trataba de microadenomas de hipófisis o de macroadenoma; en los años previos a la resonancia, solamente incluimos pacientes con macroadenomas; algunas veces el único síntoma era la pérdida visual progresiva con síntomas de compresión neoplásica del quiasma óptico, con defecto de la agudeza visual o el campo visual y niveles elevados de prolactina (PRL). A partir de 1985 con el empleo de la resonancia nuclear magnética de cabeza, nuestra principal población fue de pacientes con microadenomas de hipófisis que acudieron a consulta por tener cefalea que clínicamente hacía pensar en una cefalea vascular con periodicidad tipo migraña que explicamos por expansión de la duramadre intrasellar del microadenoma^{15,16} y síntomas de sobreproducción de PRL y disfunción gonadal con hipogonadismo hipogonadotrópico, en mujeres el síndrome de amenorrea-galactorrea-esterilidad y en hombres impo-

tencia, disminución de la libido y esterilidad. Con relación a los niveles de prolactina sérica en nuestros pacientes, no se observó relación con el tamaño del prolactinoma; encontramos niveles de 50 ng/mL en casos de macroadenoma o elevaciones de 300 ng en microadenomas; en forma semejante, pudimos observar que tampoco hubo una correlación entre los niveles de prolactina y el tiempo de enfermedad, la edad, género o respuesta al tratamiento. A pesar de que la sospecha de microadenoma de hipófisis es clínica, tuvimos especial cuidado en confirmar el diagnóstico con los estudios radiológicos para evitar sobrediagnosticar prolactinomas. Nuestros resultados revelan que los pacientes con microadenomas generalmente presentan síntomas causados por altos niveles de PRL y cuando el tumor es grande, se agregarán los síntomas relacionados con la presencia de la masa pituitaria.

Contrariamente a lo que se ha descrito respecto a la tendencia del microadenoma a presentarse más comúnmente en mujeres,² en nuestros pacientes observamos la misma proporción entre el tamaño del prolactinoma y el género de los pacientes, y esto se explica porque con la inclusión de la RNM se pueden identificar microadenomas en pacientes masculinos que acuden a consulta por déficit gonadal.

El tratamiento de pacientes con prolactinoma varía con los síntomas del paciente y el tamaño del tumor, por lo que es importante considerar todas las opciones disponibles y seleccionar la mejor para el paciente. El objetivo primario del tratamiento es normalizar los niveles de hormonas para restaurar la fertilidad, revertir los síntomas de hipogonadismo y reducir el tamaño del tumor, para así reducir el daño al tejido pituitario normal y de las estructuras parasellares alrededor, en especial del quiasma óptico, lo que se traduce en una prioridad si existen datos de compresión visual.¹⁷ Hay controversia respecto al tratamiento para microadenomas, unos dicen que debe ser médico, otros que puede ser médico o quirúrgico.^{3,4-6,8,9,18-20} Nosotros iniciamos con bromocriptina en todos los pacientes, de los cuales 94% respondieron y hubo tres individuos que tuvieron que ser llevados a cirugía. Es importante no ofrecer cirugía como una opción de primera línea, excepto si el centro tiene un servicio de cirugía bien establecido y de alta calidad. En nuestra institución ofrecemos ambas opciones. Aunque nos inclinamos por la terapia médica, a los dos o tres meses platicamos con el paciente para que decida de nuevo y la mayoría de los pacientes elige continuar con la terapia médica. La interacción de todos los miembros del equipo de manejo, incluyendo los cuidados primarios, el endocrinólogo y el neurocirujano, pueden mejorar el resultado terapéutico. A pesar

de la elección de tratamiento, el seguimiento de los pacientes debe mantenerse indefinidamente.²¹

En nuestros pacientes, los síntomas visuales y sig-nos se resolvieron después del tratamiento y los ni-veles séricos de PRL se normalizaron con bajas dosis de bromocriptina. Algo que pudimos observar es que las anormalidades visuales pueden mejorar de-pendiendo del tiempo de compresión en el quiasma óptico. Pudimos observar que en casos de grandes tumores invasivos, la reducción fue dramática y la mejoría en la función visual puede notarse a los pocos días de iniciar la terapia; sin embargo, si el tratamiento se suspende, los síntomas y los niveles séricos de PRL de inmediato regresan al estado ini-cial.² En nuestro grupo, dos mujeres con problema de esterilidad se embarazaron y no suspendieron la bromocriptina por la seguridad reportada del me-dicamento. Los embarazos concluyeron satisfacto-riamente y los productos no presentaron alguna consecuencia relacionada.² Sin embargo, el tiempo de tratamiento aún no queda claro, porque existe una variación significativa: en algunos de nuestros pacientes pudimos suspender el tratamiento a los seis años, en otros luego de 10, y en otros aún no ha sido suspendido.

Concluimos que la bromocriptina es segura y eficaz y representa un agonista dopaminérgico bien tolerado para el tratamiento de micro o macroprolactinomas en hombres y mujeres, en quienes la gestación no se logra^{2,12} y hasta el mo-mento, es una excelente opción terapéutica que en un futuro podrá ser superada por los recientes avances en biología molecular.¹

REFERENCIAS

1. Zhang X, Sun H, Danila DC, Jonson SR, Zhou Y, Swearingen B, et al. Loss of expression of GADD45 (gamma), a growth inhibitory gene, in human pituitary adenomas, implications for tumorigenesis.
2. Arafath MB, Nasrallah MP. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocrine-Related Cancer* 2001; 8: 287.
3. Freda PU, Wardlaw SL. Diagnosis and treatment of pituitary tumors. *J Clin Endoc & Metabol* 1999; 84: 3859-66.
4. Burman JAS, Guerra LN, Calabrese MT, Basso A. Bromocriptine and the expresión of c-myc and c-fos in human prolactinomas. *Neurol Res* 2001; 23: 721-3.
5. Gruszka A, Pawlikowski M, Kunert-Radek J. Anti-tumoral action of octreotide and bromocriptine on the experi-mental rat prolactinoma: anti-proliferative and pro-apoptotic effects. *Neuroendocrinology Letters* 2001; 22: 343-8.
6. Sabuncu T, Arikan E, Tasan E, Hatemi H. Comparison of the effects of carbegoline and bromocriptine on prolactin levels in hiperprolactinemic patients. *Internal Medicine* 2001; 40: 857-61.
7. Vallete-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, Gunz G, Morange S, Enjalbert A, et al. Macroprolactinemia revisited: A study on 106 patients. *J Clin Endoc & Metabol* 2002; 87: 581-8.
8. Molitch ME. Disorders of prolactin secretion. *Endocrinology & Metabolism, Clinics of North America* 2001; 30(3): 585-610.
9. Thomson JA, Gray CE, Teasdale GM. Releapse of hyperprolactinemia after transsphenoidal surgery for micriprolactinoma: lessons from long-term follow-up. *Neurosurgery* 2002; 50: 36-9.
10. Schopohl J, UGT B. Therapy of pituitary diseases. What can be archieved with medication and hormones? *MMW Fortschritte der Medizin* 2001; 143: 34-9.
11. Ciric I, Roseblatt A, Zhao-Clean. Transsphenoidal microsurgery. *Neurosurgery* 2002; 51: 161-9.
12. Orrego JJ, Chandler WF, Barkan AL. Pergolide as primary therapy for macroprolactinomas. *Pituitary* 2000; 3: 251-6.
13. Rauhut F, Stuschke M, Sack H, Stolke D. Dependence of the risk of encephalopathy on the radiotherapy volume after combined surgery and radiotherapy of invasive pituitary tumours. *Neurochirurgic Act* 2002 ; 144: 37-4.
14. Hulley SB, Gove S, Cummings SR. Elección de los individuos que participarán en el estudio: especificación y muestreo. En Hulley SB, Cummings SR (eds.). *Diseño de la Investigación Clínica*. España: Harcourt Brace; 1997, p. 21-55.
15. Millán GR, Isais CM. Headache associated with pituitary adenomas. *Headache* 1999; 39: 446.
16. Abe T, Matsumoto K, Kuwazawa J, Toyoda I, Sasaki K. Headache associated with pituitary adenomas. *Headache* 1998; 38: 782-6.
17. Kovacevic S, Cerovski B, Bujger Z, Pastar Z, Petrovic J. Neuroophthalmologic diagnosis of the sella turca region. *Collegium antropologicum* 2001; Suppl. 25: 63-6.
18. Asano S, Ueki K, Suzuki I, Kirino T. Clinical features and medical treatment of male prolactinomas. *Neurochirurgic Act* 2001; 143: 465-70.
19. Nasseri SS, Kasperbauer JL, Strome SE, McCaffrey TV, Atkinson JL, Meyer FB. Endoscopic transnasal pituitary surgery: report on 180 cases. *Am J Rhinology* 2001; 15: 281-7.
20. Björn MP, Lopes MBS, Ellegala DB, Alden TD, Law ER Jr. The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery. *J Neurosurgery* 2002; 96: 195-208.
21. Fukikawa M, Okamura K, Sato K, Shiratsuchi M, Yao T, Mizokami T, et al. *J Endocrinological Inv* 2001; 24.

