

48
2e3



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL REGIONAL 20 DE NOVIEMBRE
I. S. S. S. T. E.**

**EVALUACION DEL TRATAMIENTO MEDICO Y
QUIRURGICO DEL PROLACTINOMA**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
E S P E C I A L I S T A E N :
M E D I C I N A I N T E R N A
P R E S E N T A :
DR. HUMBERTO RODRIGUEZ REYES



ISSSTE México, D. F.

1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

INDICE

A	-	RESUMEN	1
B	-	INTRODUCCION	3
C	-	JUSTIFICACION	5
D	-	OBJETIVOS	6
E	-	MATERIAL Y METODOS	7
F	-	RESULTADOS	9
G	-	ANALISIS DE RESULTADOS	14
H	-	DISCUSION	16
I	-	CONCLUSIONES	22
J	-	CUADRO Y FIGURAS	24
K	-	ANEXOS	31
L	-	BIBLIOGRAFIA	33

RESUMEN

El 40 % de los tumores funcionantes de la hipófisis son Prolactinomas. El tratamiento de elección para micro y macro prolactinomas es controversial.

Hipótesis.- El tratamiento quirúrgico del prolactinoma condiciona mayor morbilidad, con alto porcentaje de recidivas no superando la efectividad terapéutica de la bromocriptina (BREC).

Se incluyen 86 pacientes con prolactinoma divididos en dos grupos:

- A) manejados con BREC
- B) manejados con cirugía

Se hicieron dos comparaciones: una con los resultados del grupo A y los posteriores a la cirugía, la otra al cierre del estudio donde ambos grupos se encontraban manejados con BREC. Los criterios usados para valorar la respuesta fueron:

- a) Curación: pacientes libres de síntomas, prolactina (PRL) y campos visuales (CV) normales, no requieren continuar con BREC.
- b) Mejoría: libres de síntomas, prolactina (PRL) normal ó alta, - ampliación de CV y requieren continuar con BREC.
- c) Sin respuesta: persisten con síntomas, PRL alta y sin mejoría de CV
- d) Intolerancia: presencia de náuseas, vómito, hipotensión ó fatiga - con cualquier dosis.

Resultados.- Las características clínicas de los grupos al momento del diagnóstico fueron similares, con diferencias estadísticamente significativas en el número de pacientes femeninos del grupo A y de masculinos en el grupo B ($p < .05$).

Predominaron los microprolactinomas en el grupo A (86 % vs 25.9 %, $p=.0001$) y los macroprolactinomas en el grupo B (6.6 % vs 74 %, $p=.001$). Se correlacionó directamente el tamaño tumoral, niveles de PRL y afección de CV, siendo mayor para los macroprolactinomas ($p<.05$). En la primera comparación, los microprolactinomas operados alcanzaron 57.1 % de curas posteriores a la cirugía vs 10.9 % de los no operados ($<.05$), en los macroprolactinomas se alcanzó un 20% de curas vs 0 % de los no operados ($p<.05$) éste grupo presentó un 75% de recidivas en la hiperprolactinemia en un tiempo promedio de 30 meses posteriores a la cirugía.

La morbilidad fué 33.3% y 11.1% se reintervinieron, en una paciente - por 4 ocasiones. En la segunda comparación, el tiempo promedio con BREC en el grupo A fué de 3.5 a 7.7 años y en el grupo B de 3.8 a 5 años, niveles de prolactina mayores de 30 ng/dl persistieron en 18.8 vs 0 % de los microprolactinomas y en 50% vs 45% de los macroprolactinomas. Los síntomas persistieron en 14% vs 0 % de los microprolactinomas y en 50% vs 20% de los macroprolactinomas. Ambos resultados con $p>0.5$.

Conclusiones.- Los resultados a largo plazo de prolactinomas manejados con BREC y los manejados con cirugía y BREC son similares, tanto para micro como macroprolactinomas con una mayor morbilidad y alto porcentaje de recidivas en el grupo quirúrgico, no superando la efectividad terapéutica que los tratados solo con BREC. Los agonistas dopaminérgicos como la BREC son terapia de primera elección para el prolactinoma, reservando la cirugía para aquellos que no respondan ó sean intolerantes.

INTRODUCCION

Los tumores hipofisarios ocupan aproximadamente el 10% de las neoplasias del sistema nervioso central, de ellos 40% son productores de prolactina (prolactinoma). La hiperprolactemia es común en la práctica clínica - una vez que se excluyen las drogas, el prolactinoma es la causa más frecuente (1). Su prevalencia se desconoce, en estudios de autopsias al azar, se han encontrado adenomas hipofisarios en el 27% de los pacientes, 40% son - prolactinomas (2).

Predomina en mujeres, presumiblemente por el efecto estimulador del crecimiento dado por los estrógenos. Pueden ser menores de 10 mm (microadenomas) ó mayores de 10 mm (macroadenomas), los últimos son menos comunes y predominan en el hombre. Se pensaba que el riesgo de progresión de un microprolactinoma a macroprolactinoma era alto, influyendo ésta idea para considerar a la resección quirúrgica la terapia de primera elección independientemente del tamaño tumoral (3), en la última década, resultados de seguimiento a largo plazo de microprolactinomas sin tratamiento, han demostrado un bajo riesgo de progresión a macroprolactinomas (5-10%) (4).

El tratamiento del prolactinoma es controversial, se llegó a pensar - que la resección quirúrgica por vía transesfenoidal era el manejo óptimo -- con una frecuencia de curas hasta del 80% para microprolactinomas y del 30-50% para macroprolactinomas, con una morbilidad y mortalidad muy baja (7-8)

Pero cuando se siguieron los pacientes sometidos a cirugía, se encontró que la recidiva en la hiperprolactemia alcanzó 50% para microprolactinomas y 80% para macroprolactinomas (8,10,13,19), con la necesidad de reintervención quirúrgica ó de iniciar agonistas dopaminérgicos para su control. Por otro lado, pacientes tratados únicamente con BREC han logrado normalización en los niveles de PRL en 80-90% de microprolactinomas y 50-70% de macroprolactinomas (6,15,16,17,23) con pocos efectos secundarios por la terapia a largo plazo, llegándose a considerar a éstos medicamentos como la terapia de primera elección dejando a la cirugía solo para aquellos que no respondan ó sean intolerantes (1,2,4,5).

En el presente estudio se muestran los resultados obtenidos durante 16 años de terapia del proléctinoma, tanto con BREC como con cirugía.

JUSTIFICACION

Se valora la experiencia de nuestro Hospital en el manejo del Prolactinoma, tratando que los resultados obtenidos formen una base para normar conductas frente a éste grupo de pacientes y se les ofrezca el mejor tratamiento.

Permitirá establecer comparaciones de nuestros resultados con los publicados.

OBJETIVOS

- 1.- Conocer y valorar la respuesta del prolactinoma a la terapia médica con BREC y a la terapia quirúrgica.
- 2.- Determinar el porcentaje de recidivas con el tratamiento quirúrgico
- 3.- Determinar el porcentaje de fallas a la terapia con BREC.
- 4.- Conocer la morbilidad post-quirúrgica.
- 5.- Establecer los factores asociados con un mayor porcentaje de recidiva tumoral.

MATERIAL Y METODOS

Es un estudio retrospectivo, observacional y comparativo, se incluye_ ron los pacientes con el diagnóstico de prolactinoma que acudieron a control a la consulta externa del Neurohipófisis en el Servicio de Endocrinología - a partir de Junio de 1991 a Julio de 1992, recabándose el número total de - pacientes con adenomas hipofisarios bajo control en el mismo período.

Los datos se obtuvieron del expediente clínico y al momento de la vi_ sita al servicio. Se incluyeron pacientes de ambos sexos que presentaran al momento del diagnóstico hiperprolactinemia (PRL >30 ng/dl), asociada con galactorrea, amenorrea, irregularidad menstrual, esterilidad, infertilidad ó cefalea, con ó sin demostración de tumor hipofisario por la tomografía - axial computada (TAC) de cráneo, con ó sin reducción de los CV, en que_ nes además, se contara con pruebas de función tiroidea y determinaciones ba sales de las otras hormonas hipofisarias.

Se excluyeron aquellos que no contaran con lo descrito, que estuvie_ ran utilizando medicamentos que se sabe elevan los niveles de PRL ó que cur_ saran con insuficiencia hepática ó renal. Para el tamaño tumoral, se utili_ zó la clasificación de Hardy, donde el grado I = adenoma menor de 10 mm, -- grado II = adenoma mayor de 10 mm, pero no sale de la silla turca, grado -- III = adenoma que sale de la silla turca y grado IV = adenoma que sale y - destruye la silla turca.

Se dividió a los pacientes en dos grupos de acuerdo al tipo de tratamiento, grupo A: manejados con BREC y grupo B: manejados con resección quirúrgica. Se hicieron dos comparaciones, una con los resultados obtenidos -- del grupo A y los posteriores a la cirugía, la otra al cierre del estudio -- donde ambos grupos se encontraban manejados con BREC.

Para valorar la respuesta de los dos grupos, se utilizaron los siguientes criterios:

- a) curación.- pacientes libres de síntomas, PRL y CV normales, que no requirieron continuar con BREC.
- b) mejoría.- pacientes libres de síntomas, PRL normal ó alta, ampliación de CV pero que requieren continuar con BREC.
- c) sin respuesta.- pacientes que persisten con síntomas, PRL alta y -- sin mejoría de CV.

La intolerancia a la BREC se estableció cuando el paciente presentara náuseas, vómito, hipotensión ó fatiga, que ameritara reducción ó suspensión de la dosis. Para el análisis estadístico se utilizaron pruebas como porcentajes, media y desviación estandar, para la comparación de variables discretas se usó la prueba de Chi ² y para las variables continuas la t-students con un intervalo de confidencialidad del 95%, usando el programa Epistat.

RESULTADOS

Fueron un total de 92 pacientes, de los cuales se excluyeron 4, dos por no contar con los estudios completos y los otros dos por recibir antiepilépticos al momento del diagnóstico. Los pacientes con adenoma hipofisiario en control fueron 159, de los cuales 86 presentaron prolactinoma (54%), 43 presentaron adenoma no funcionante (26.7%) 20 con adenoma productor de hormona de crecimiento (12.4%) y 6 con enfermedad de Cushing (3.7%).

De los 86 pacientes con prolactinoma, 59 (68.6%) pertenecieron al grupo A y 27 (31.3%) al grupo B. Las características clínicas de ambos grupos se muestran en el cuadro I, observándose igual distribución por edad, con predominio del sexo femenino en el grupo A (96.6% vs 74%) y predominio del sexo masculino en el grupo B (25.9% vs 4.4%). Los síntomas fueron similares en ambos grupos con un mayor porcentaje de cefalea en el grupo B. La evolución de los síntomas fué mayor para el grupo A, con una media de 38.2 meses vs 28.3 meses.

Las características del laboratorio y gabinete se muestran en el cuadro II, donde observamos que los niveles séricos de PRL son mayores en el grupo B con una media ($n=294$ vs 143 ng/dl), en cuanto al tamaño tumoral, el microprolactinoma se presentó en 83% del grupo A vs 25.9% del grupo B, los macroprolactinomas se presentaron en 6.6% del grupo A vs 74% del grupo B

En 5 pacientes del grupo A no se demostró adenoma y en uno se encontró silla vacía. El número de pacientes con afección de los CV fué mayor en el grupo B con 59.2% vs 27.1% del grupo A.

Cada grupo se dividió en micro y macroprolactinomas, en el cuadro III notamos que en los microprolactinomas predominaron los pacientes femeninos (98.1% y 100%) mientras que los pacientes masculinos ocuparon un 25% en los macroprolactinomas. La edad fué similar para ambos tipos de adenoma, con un rango de 14 - 56 años.

Los niveles de PRL en los microadenomas fueron de 112.3 vs 237.4 ng/dl en los macroprolactinomas fueron de 365.7 vs 314.3 ng/dl. La afección de CV fué mayor para macro que para microprolactinomas (59% vs 27%).

Comparando los resultados obtenidos en el grupo A vs resección quirúrgica, encontramos que el % de curados en los microprolactinomas fueron de 10.9% contra 57.1%, en los macroprolactinomas fueron del 0% vs 20%, los pacientes con mejoría y microprolactinoma fueron 70.9% vs 14.2% con mejoría y macroprolactinoma fueron 100% vs 30%, los pacientes sin respuesta fueron -- 18.8 vs 28.5% en los microprolactinomas y 0 vs 50% en los macroprolactinomas. Recidivaron 75% de los pacientes con macroprolactinomas curados posterior a la cirugía en un tiempo de 8 a 44 meses (m=30), el rango de dosis fué similar en el grupo A pero con un valor medio más alto en los macroprolactinomas (m=5.6 vs 12.5 mg/d).

El tiempo de control con BREC fué de .2 a 16 años (m=3.5) en los --

microprolactinomas y de 3 a 16 años ($m=7.7$) en los macroprolactinomas del grupo A.

Los niveles de prolactina sérica al cierre del estudio del grupo A y posterior a la cirugía en el grupo B tuvieron una media de 28.2 vs 97 ng/dl en los microprolactinomas y de 71.2 vs 147.9 ng/dl en los macroprolactinomas. Estos resultados se muestran en el cuadro IV.

La vía de abordaje quirúrgico fué transesfenoidal en 85%, transfrontal en 22% y ambas en 11.1%, éstos últimos pacientes fueron los que se reintervinieron, uno de ellos en 4 ocasiones. La morbilidad post-quirúrgica fué del 33.3% debida a deficiencias de otras hormonas hipofisarias, no hubo mortalidad.

De los 7 pacientes con microprolactinomas del grupo B, 4 se manejaron con BREC previo a la cirugía, por un tiempo de 2-72 meses ($m=29.6$), durante éste tiempo sólo un paciente alcanzó niveles normales de PRL. Un 57.1% de los pacientes con microprolactinoma operados alcanzaron PRL sérica normal posterior a la cirugía por un tiempo de 2.60 meses, cuando se inicia la BREC aún con PEL normal. Al cierre del estudio, éstos pacientes se encuentran con BREC por un tiempo de 1-12 años ($m=5+4.4$), la última cifra de prolactina es normal en todos (fig. 1).

De los 20 macroprolactinomas operados, 4 recibieron BREC previo a la cirugía por un tiempo de 1-10 meses ($m=4.5$), con persistencia de la hiperprolactinemia. Al cierre del estudio 19 de éstos pacientes se encuentran --

con BREC por un tiempo de .5-16 años ($m=7.7\pm 6.1$) y 55% de ellos se encuentran con PRL normal (fig. 2).

En la fig. 3 se muestran los niveles de PRL para micro y macroprolactinomas del grupo A al momento del diagnóstico y al cierre del estudio, marcándose el tiempo medio y la desviación estandar del manejo con BREC.

En el cuadro V se muestran las características de los dos grupos al cierre del estudio, el % de pacientes que continúan con BREC es similar tanto para micro como para macroprolactinomas. La prolactina sérica mayor de 30 ng/dl persiste en 18.1% vs 0% de los microprolactinomas y en 50% vs 45% de los macroprolactinomas (A vs B).

La afección de CV persiste en 14.5% vs 28.5% de microprolactinomas y en 0% vs 20% de macroprolactinomas, los síntomas persisten en 14.5% vs 0% de microprolactinomas y en 50% vs 20% de macroprolactinomas. La dosis media de BREC en los microprolactinomas fué de 5.6 vs 5 mg/d. La intolerancia a BREC fué de 20%. En la fig. 4 se observa el % de reducción en cada síntoma al cierre del estudio, donde notamos resultados similares en ambos grupos. y de 12.5 vs 8.7 mg/d en los macroprolactinomas.

Comparando el tamaño tumoral al momento del diagnóstico y al cierre del estudio de ambos grupos (cuadro VI), observamos que cambió la clasificación con un mayor % de pacientes con TAC normal y Hardy I en los del grupo A y silla vacía y Hardy I en los del grupo B.

Los pacientes con Hardy III en el grupo A, disminuyeron su tamaño y los de Hardy III y IV del grupo B, desaparecieron.

En el grupo A, 14 pacientes se embarazaron durante el tratamiento, de ellas, 5 se habían referido para estudio de esterilidad, en el grupo B, 2 se embarazaron bajo tratamiento con BREC, una se había referido por esterilidad. Se detectó mastopatía fibroquística por examen físico y ultrasonografía en 26 pacientes del grupo A (47.2%) y en 11 del grupo B (55%). Por ultrasonografía pélvica se detectaron ovarios poliquísticos en 9 pacientes del grupo A (16.3%) y en 3 del grupo B (15%), mastopatía y ovarios poliquísticos, se encontraron en 2 pacientes de cada grupo.

Por último, el reporte histológico mostró 60% de adenomas cromofobos, 26% mixtos (eosinófilo/cromofobo) y 14% eosinófilo. En 17 se realizó estudio inmunohistoquímico con 82.3% de prolactinoma puro y 17.6% productor de PRL más una de las siguientes: hormona folículo estimulante, hormona luteinizante ó alfa-subunidades.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

La edad de los pacientes en los grupos A y B tuvieron un valor de $p = .06$, en el primer grupo predominó el sexo femenino con un valor de $p = .001$ y en el segundo grupo predominó el sexo masculino con un valor de $p = .001$, éstos valores estadísticamente diferentes. En los síntomas no hubo diferencias y la evolución fué mayor en el grupo A ($p = .03$).

El tamaño tumoral, niveles de prolactina y afección de CV fueron mayores en el grupo B con un valor de $p = .0001$ en comparación con el grupo A.

La comparación de los microprolactinomas muestra diferencias significativas en los niveles de PRL sérica de pacientes operados y no operados ($p = .00001$). No hubo diferencias en edad, sexo, niveles de PRL y compromiso de CV en los macroprolactinomas de ambos grupos ($p > .05$).

Hubo diferencias significativas ($p = .009$) en la respuesta de pacientes curados con microprolactinomas tratados con BREC y con cirugía, y una $p = .05$ (poco significativo) en los macroprolactinomas, ambos favoreciendo al grupo quirúrgico.

En los macroprolactinomas de ambos grupos, la mejoría fué mayor en los tratados con BREC ($p < .05$), en los microprolactinomas la mejoría fué similar. No hubo variación de los pacientes sin respuesta en ambos grupos ($p > .05$). Los niveles de prolactina sérica al cierre del estudio en el grupo A y posterior a la cirugía en el grupo B, no difirieron ($p > .05$).

Al cierre del estudio, ambos grupos mostraron resultados similares - ($p > .05$) en niveles de PRL mayor a 30 ng/dl, compromiso de CV y persisten_ cía de síntomas, continuando el control con BREC en % similar, ya sea en pa_ cientes operados y no operados.

DISCUSION

En el presente estudio, corroboramos que el prolactinoma es el tumor -
funcionante más frecuente de la hipófisis, pues ocupó el 54% de todos los --
adenomas hipofisarios bajo control en el Servicio de Neurohipófisis en el
transcurso de un año, éste porcentaje es similar a lo reportado por otros -
autores (1,2,27,31). En los 86 pacientes con prolactinoma, las característica
s clínicas de micro y macroadenomas son similares con diferencias estadísti
cas en el sexo, predominando el femenino en los microprolactinomas y un %
mayor de masculinos en macroprolactinomas.

La edad de presentación, los síntomas iniciales y un tiempo largo de -
evolución previo al diagnóstico, no difiere de otros reportes (3,4,7,8,9).

Los pacientes del grupo B buscaron atención médica más temprano que -
los del grupo A, determinado por el mayor tamaño tumoral. Encontramos una correlación
directa entre el tamaño tumoral, niveles de PRL y compromiso de CV, los que fueron mayores en el grupo quirúrgico; éstos tres parámetros se
usaron para la decisión de resolver con cirugía el prolactinoma.

Nuestra serie marca un 10.9% de pacientes con microprolactinoma en --
quienes se pudo suspender la BREC (grupo A) sin presentar recaídas en un
período de 10-24 meses, el resto continúa con BREC por un tiempo de 3.5 ± 2.7
años con dosis menores de 7.5 mg/d, lográndose normalización de la función -
gonadal en 86% y de la hiperprolactinemia en 80%, el resto continúa con - -

PRL alta pero menor a la de su ingreso. Se sabe que la BREC y otros agonistas dopaminérgicos actúan inhibiendo la secreción de PRL en el adenoma, algunos estudios (15) han reportado normalización de la PRL y desaparición de síntomas en 80-85% de éstos pacientes, con dosis de BREC no mayores a -- 7.5 mg/d.

Johnston (16) y Wang (17) reportan que del 10-20% de microprolactinomas en que se suspende la BREC, mantendrán niveles normales de PRL, un 30% tendrán ritmo menstrual normal a pesar de continuar con hiperprolactinemia y el resto (50%) los agonistas dopaminérgicos podrán continuarse indefinidamente.

Los resultados reportados por nuestro grupo, así como de otros autores, nos hablan de un control adecuado del microprolactinoma con dosis baja de BREC sin encontrar reacciones adversas importantes con su uso prolongado

Los macroprolactinomas del grupo A, se manejaron con dosis mayores de BREC, en todos se redujo el tamaño tumoral, en 2 (50%), se normalizaron los niveles de PRL así como los síntomas de disfunción gonadal. El compromiso de CV se corrigió en el 100%, aunque son pocos pacientes, muestran respuesta similar a los pacientes de Molitch et al (6), que reportan 27 macroprolactinomas manejados con 5-12.5 mg/d de BREC, logrando normalización de los CV en 90% de la PRL en 66.6% y reducción del tamaño tumoral en todos en un período de tiempo que va de 6 semanas a 6 meses, reporta además, normalización de los CV en 90% de aquellos que ingresaron con afección.

Otros estudios como el de Liuzzi et al (23) reportan normalización de la PRL en 78.9% de 38 macroprolactinomas a los 2 años de tratamiento, al intentar suspender la BREC, solo se logró en un paciente, él llega a la conclusión de que la terapia médica prolongada rara vez cura al macroprolactinoma, pero que bajas dosis de BREC (2.5-10 mg/d) pueden inhibir la secreción de PRL y controlar el crecimiento tumoral.

El tiempo que han estado bajo control es de 7.7 ± 6.1 años sin reprotarse reacciones adversas serias debidas a la BREC. Desde su inicio en clínica, la BREC fué usada para micro y macroprolactinomas, encontrando reducción en tamaño tumoral, nivel de PRL y compromiso de CV, llegando incluso a proponerse como terapia de primera elección (15), pero se inclinó más por la microcirugía de hipófisis por su baja morbilidad (5,8,9,31).

Nuestros resultados junto con los publicados hacen notas varios puntos, en primer lugar, que los macroprolactinomas responden a la BREC en forma adecuada, que el tamaño tumoral, así como la afección de CV se reducen en el 100% de los pacientes, que las dosis de BREC necesarias para su control, por lo general son mayores a las utilizadas para microprolactinomas, si bien no se curan, pueden controlarse con dosis bajas de BREC por tiempo prolongado.

Por último, debe considerarse ineficaz la BREC sólo en aquellos pacientes tratados por un mínimo de 6 meses y que no respondan (1).

Si tomamos en cuenta ahora los microprolactinomas del grupo B que lograron normalización de la PRL y de la función gonadal en 57.1% posterior a

la cirugía, en los cuales no se pudo establecer la presencia de recaídas, - pues se manejaron con BREC aún con PRL normal. Estos resultados se correlacionan con los obtenidos por Randall (8) que reporta 54 pacientes sometidos a resección quirúrgica logrando normalización de la PRL en 88% de 32 pacientes con PRL menor de 100 ng/ml previos a la cirugía y el 50% de los 22 pacientes restantes con niveles de PRL superiores a 100 ng/ml previos a la cirugía.

Otros estudios donde no se hace la división según los niveles de PRL previos a la cirugía, reportan normalización en 70-85% de los casos sometidos a cirugía (7,9,10,13). La morbilidad en todos éstos grupos es muy baja dependiendo de la experiencia y técnica del cirujano. Con el seguimiento a largo plazo de éstos pacientes, estudios como el de Serri (10) han reportado que 50% presentan recaída de la hiperprolactinemia y de los síntomas en un tiempo de 4 ± 1.3 años posteriores a la cirugía.

Schlechte (19), reporta resultados similares en el % de recaídas, - las que ocurrieron con mayor frecuencia de 1 a 2 años posteriores a la cirugía. Al final del estudio, los 7 pacientes de éste grupo reciben BREC de 1.2 a 7.5 mg/d todos con niveles de PRL normales. Estos resultados en la -- primer comparación, hablan de una respuesta adecuada a la cirugía; al cierre del estudio, la BREC influyó para que el 100% de los pacientes tengan - PRL normal, comparados con los no operados, éstos resultados no muestran diferencias significativas, lo que nos habla que la respuesta a la BREC es similar a largo plazo en los no operados y los operados. Los sometidos a cirugía

-gía, además tuvieron una morbilidad del 28% debida a deficiencia de otras hormonas hipofisiarias.

En cuanto a la respuesta de los macroprolactinomas operados, 20% lo_ graron curarse después de la cirugía por un tiempo de 4.84 meses en que el 75% presentó recaída. Esto nos habla de mala respuesta a la cirugía misma - reportada por Fahlbusch (20) donde 30% de macroprolactinomas lograron PRL normal, con 80% de recaídas en el seguimiento. Los grupos de Serri (10) y Raymond (8), que incluyen micro y macroprolactinomas manejados con ciru_ gía, encuentran que los últimos normalizan la PRL y sus ciclos menstruales en 31% y 25% respectivamente, con el seguimiento Serri encontró que 80% te_ nían recaída en la hiperprolactinemia en un tiempo de 2.5 ± 1.6 años poste_ riores a la cirugía.

Nuestros resultados, así como los reportados por éstos autores, hablan de mala respuesta del macroprolactinoma a la cirugía, con bajo porcentaje de pacientes curados y alto porcentaje de recaídas, con necesidad posterior de reintervención quirúrgica ó de iniciar manejo con BREC. El 95% de éste gru_ po ameritó control con BREC, al cierre del estudio por un tiempo de $3.8 \pm - 3.9$ años logrando PRL normal en 55% y corrección de los síntomas en 80%, -- éstos resultados son muy similares a los macroprolactinomas del grupo A, de mostrando que la respuesta es igual en ambos casos, con una morbilidad del 35% y reintervenciones en un 15% del grupo B, mayor a la reportada en la li_ teratura (1,2,5,31).

Cinco pacientes con microprolactinomas se trataron con BREC previo a la cirugía por un tiempo medio de 29.6 meses, de los macroprolactinomas, - cuatro se trataron por un tiempo medio de 4.5 meses previos a la cirugía, - en ambos, se obtuvieron resultados similares a los no manejados con BREC, - éstos son parecidos a los reportados en otras series (28,29).

Un 20% de pacientes en el grupo A y 11% en el grupo B, tuvieron intolerancia a BREC, en todos, los síntomas mejoraron con la reducción de dosis. Los efectos secundarios a la BREC se han reportado desde que comenzó a usarse en clínica, haciéndose notar que la mejor forma de evitarlos es iniciar con dosis bajas, con aumento gradual por varios días. Cuando la intolerancia está presente, la reducción de dosis es la forma más adecuada de corregirla, solo unos pocos pacientes requerirán cambio de vía de administración ó de medicamento (15).

En todos los pacientes la tendencia fué a iniciar con dosis bajas con aumento gradual en un lapso de 2 semanas, de ésta forma, creemos que pudo evitarse un mayor porcentaje de las tolerancias.

Por último, el porcentaje de pacientes con mastopatía fibroquística y ovarios poliquísticos es alto, si bien ésta relación se ha establecido en clínica, no se ha rpecisado un porcentaje exacto de correlación.

CONCLUSIONES

Nuestra serie tiene las mismas características clínicas que las reportadas por otros autores (1,2,31). Se demostró que hay una correlación directa entre el tamaño tumoral, niveles de PRL y afección de CV, siendo mayor para macroadenomas. Es interesante como los microadenomas operados tuvieron niveles de PRL y afección de CV similares a macroadenomas, lo que nos habla de que algunos microadenomas tienen la capacidad biológica de producir altos niveles de PRL y que responden con mayores dosis de BREC. La dosis media de BREC para microprolactinomas fué de 5.6 mg/d, para macroadenomas de 12.5 mg/d, que son similares a las usadas por otros autores - - (6,22,23,27).

Tomando en cuenta el alto % de morbilidad y de reintervenciones en el grupo quirúrgico, así como la misma respuesta a largo plazo en los operados y los no operados, llegamos a la conclusión que los agonistas dopaminérgicos como la BREC, son la terapia de primera elección en el manejo del prolactinoma y que la cirugía deberá reservarse para aquellos que no responden ó sean intolerantes a éstos medicamentos.

De los agonistas dopaminérgicos la BREC es la más usada en todo el mundo, llegando a probar que es segura cuando se usa a largo plazo.

El % de pacientes embarazadas de las que acudieron para estudio de esterilidad ó infertilidad, fué la misma reportada (30%) en que la hiperprolactinemia causa éste problema en clínica y que se puede corregir con BREC (24).

Reportamos un alto % de pacientes con mastopatía fibroquística y con -
ovarios poliquísticos, mismos que ameritan corroborarse en próximos estudios

	A	B
Pacientes	59	27
Edad (m)	14.53 (35.7)	16-56 (32.4)
Femenino	57	20
Masculino	2	7 (p<.05)
Galactorrea	52	17
Amenorrea	29	16
Cefalea	21	15
Irreg. Menstrual	22	3
Esterilidad	8	2
Infertilidad	7	0
Evol. Sx (meses)	3-142 (m=38.2)	2-60 (m=28.3) (p<.05)

m = Media, Sx. = Síntomas.

CUADRO I.- CARACTERISTICAS CLINICAS EN AMBOS GRUPOS AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO.

	A	B
PRL (ng/dl)	35-613 (m=143)	40-650 (m=294)
Hardy I	49	7
Hardy II	2	7
Hardy III	2	8 (p<.05)
Hardy IV	0	5
TAC normal	5	0
TAC silla vacía	1	0
Afección de CV	16	16

m = Media CV - Campos Visuales

CUADRO II.- CARACTERISTICAS DE LABORATORIO Y GABINETE EN AMBOS GRUPOS AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO.

	A		B	
	MICRO	MACRO	MICRO	MACRO
Pacientes	55	4	7	20
Femenino	54	3	7	13
Masculino	1	1	0	7 (p<.05)
Edad (m)	15-55 (m=35.3)	33-42 (37.5)	18-56 (30.4)	16-56 (33.2)
PRL (ng/dl)	35-400 (m=112.3)	230-613 (365.7)	42-500 (237.4)	130-650 (p<.05) (314.3)
Afección de CV	14	2	3	13

CUADRO III.- CARACTERISTICAS DE AMBOS GRUPOS AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO, CADA UNO EN MICROPROLACTINOMA Y MACROPROLACTINOMA.

	A		B	
	MICRO	MACRO	MICRO	MACRO
Pacientes	55	4	7	20
Curados	6	0	4 (p<.05)	4
Mejoría	39	4	1	6
Sin Respuesta	10	0	2	10
Recidiva (curados)	0	0	0	3
BREC (años)	0.2-16 (m=3.5)	3.16 (7.7)	-	-
BREC (mg/día)	2.5-20 (m=5.6)	5-17.5 (12.5)	-	-
PRL f (ng/dl)	5.140 (m=28.2)	10-170 (71.2)	13-380 (97)	5-300 (147.9)

m= Media. PRLf = Prolactina al cierre del estudio en el grupo A y posterior a la cirugía en el grupo B.

CUADRO IV.- RESPUESTA A LA BREC VS RESECCION QUIRURGICA PARA MICROPROLACTINOMA Y MACROPROLACTINOMA.

	A		B	
	MICRO	MACRO	MICRO	MACRO
Pacientes	55	4	7	20
BREC	49	4	7	19
Dosis (m)	56.	12.5	5	8.7
PRL >30 ng/dl	10	2	0	9
Afección de CV	8	0	2	4
Con Sx	8	2	0	4
Embarazos	14	0	1	1
Intolerancia	12	0	2	1

CUADRO V.- CARACTERISTICAS DE AMBOS GRUPOS AL CIERRE DEL ESTUDIO.

	PRE-TX		POST-TX	
	A	B	A	B
Hardy I	49	7	45	5
Hardy II	2	7	2	4
Hardy III	2	8	0	0
Hardy IV	0	5	0	0
TAC normal	5	0	9	7
TAC silla vacía	1	0	3	11

Pre-Tx = Pre-tratamiento Post-Tx = Post-tratamiento

CUADRO VI.- TAMAÑO TUMORAL AL INGRESO Y AL CIERRE DEL ESTUDIO.

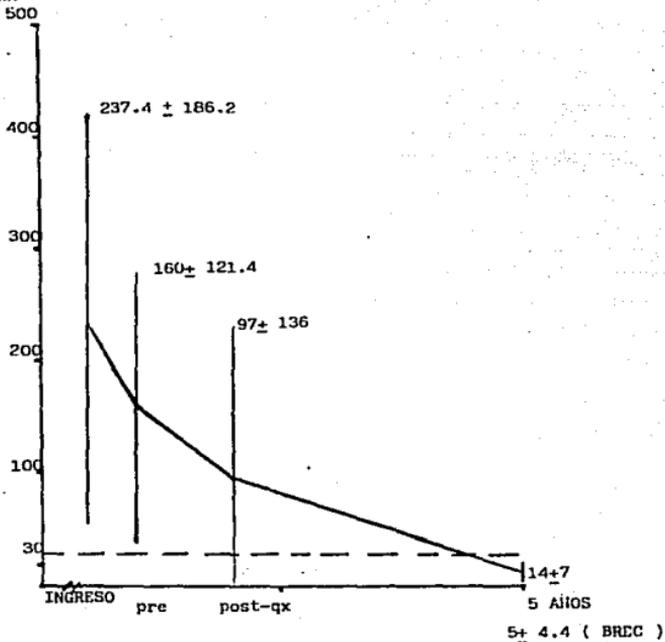


Fig. 1.- Microprolactinomas operados, niveles de PRL al ingreso prequirúrgico post-quirúrgicos y al cierre del estudio, con el tiempo de tratamiento

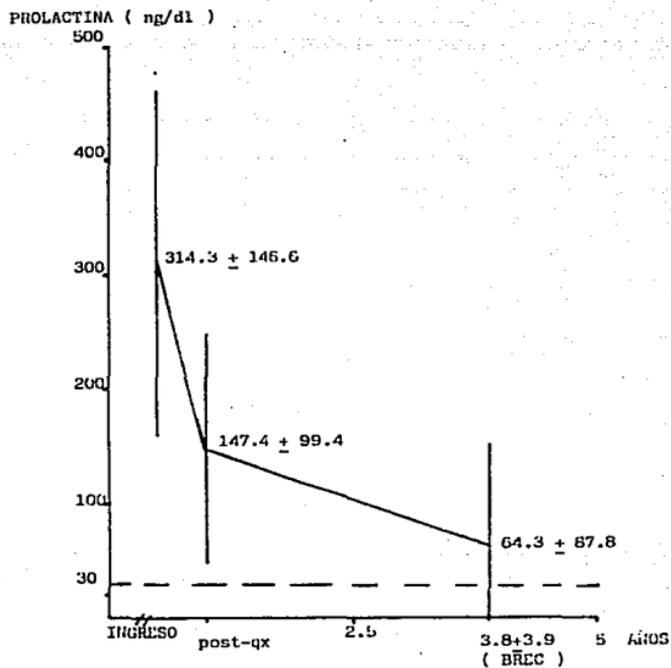


Fig. 2.- Macroprolactinomas operados, niveles de PRL al ingreso post-quirúrgicos y al cierre del estudio.

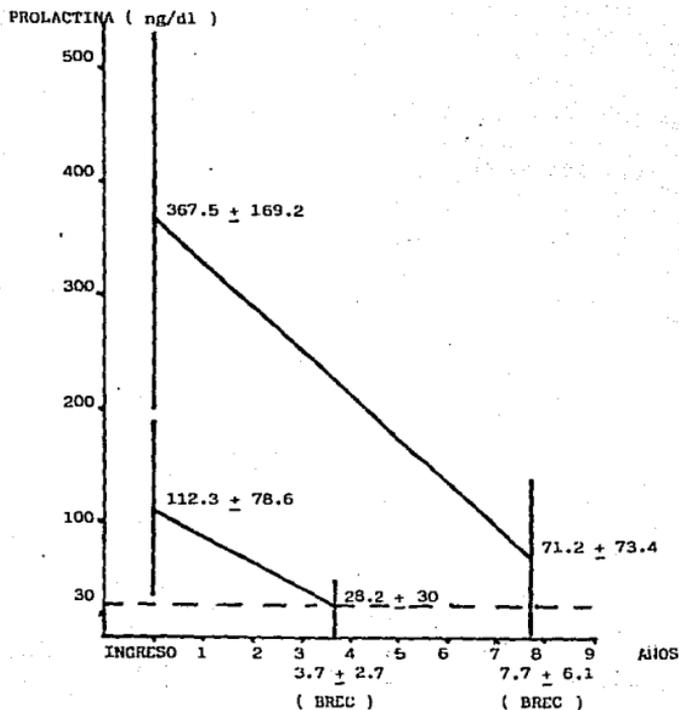


Fig. 3.- Micro y macroprolactinona del grupo A con el nivel de PRL al ingreso, al cierre del estudio, marcándose el tiempo de tratamiento con BREC.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

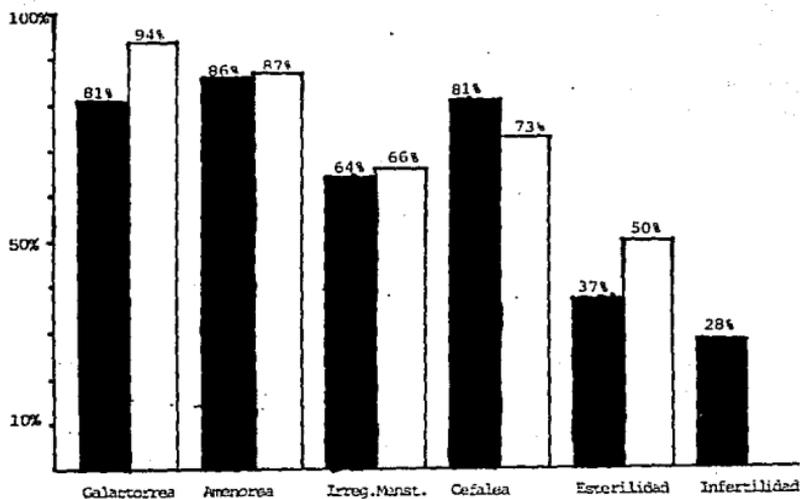


Fig. 4.- Porcentaje de reducción en cada síntoma al cierre del estudio.
Las barras en color azul pertenecen al grupo A.
Las barras blancas pertenecen al grupo B.

RECOMENDACIONES

- A) En los pacientes con hiperprolactinemia deberán ser descartadas - otras causas.
- B) Dar la BREC en casos de síntomas molestos de disfunción gona^{dal} ó cuando la paciente desee embarazarse, iniciando con dosis bajas y aumento gradual hasta que se mantengan los niveles de PRL dentro de lo normal y se corrijan los síntomas.
- C) Durante el primer año de control, realizar mediciones del PRL - - cada 3 meses, de CV y TAC cada 6 meses, con el fin de corroborar la respuesta.
- D) Es posible que persistan niveles altos de PRL en 20-30% de los -- pacientes a pesar del manejo, en éste caso, podemos continuar la BREC, ya que los síntomas se corregirán en un 80-90% y no encontramos efectos colaterales importantes con el uso a largo plazo.
- E) Una vez controlada la hiperprolactinemia, yamaño tumoral y compromiso de CV, intentar la reducción de dosis, valorando la probabilidad de suspender el medicamento cada 2 años, en caso de recaída iniciar la BREC.
- F) Se debe continuar con dosis bajas en caso de que la paciente se - embarace, con vigilancia del crecimiento tumoral en los macroprolactinomas.

- G) Deberá valorarse la cirugía para aquellos pacientes que no responden ó sean intolerantes a la BREC.
- H) Por lo general, los microprolactinomas no requieren más de 7.5 - mg/d y los macroprolactinomas pueden llegar hasta 20 mg/d de BREC

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Molitch M. E. M.D., Management of prolactinomas. Ann Rev. Med 1989;40:225 - 232.
- 2.- Cunnah D. y Besser M. Management of prolactinomas. Clinical Endocrinology 1991;34:231 - 235.
- 3.- Schlechte J., Dolan K., Sherman B., Chapier B. y Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia. A prospective analysis. J Clin Endocrinol Metab 1989;68:412 - 418.
- 4.- Weiss M. M.D., Teal J, M.D., Coth P. Ph. y Laws G. Natural history of microprolactinomas: Six year follow-up. Neurosurgery 1983;13:180 - 183.
- 5.- Michele C., Koppelman M., Myles J., y Joffre M.D. Hyperprolactinemia, amenorrhea and galactorrhea. A retrospective assessment of twenty-five cases. Ann of Intern Med 1984;100:115 - 121
- 6.- Molitch M., Elton R., y Blackwell. Bromocriptine as primary therapy for prolactin - secreting macroadenoma. Results of a prospective - multicenter study. J Endocrinol Metab 1985;60:698 - 705.
- 7.- Scamnoni C., Balzarini C. y Crivelli G. Treatment and long-term follow-up result of prolactin secreting pituitary adenomas. J. Neurosurg Sci 1991;35 (1): 9 - 16.
- 8.- Randall R., Abboud C. y Ebersold M. J. Transsphenoidal Microsurgical treatment of prolactin-producing pituitary adenomas. Results in 100 patients. Mays Clinic Proceeding 1983;58:108 - 121.
- 9.- Rodman E., Molitch M., Post K., Biller B. y Reichlin S. Long-term following of transsphenoidal selective adenectomy for prolactinoma. JAMA 1984;252:921 - 924.

- 10.- Serri O., Rasio E., Beauregard H., Hardy J y Somma M. Recurrence of hyperprolactinoma after selective transsphenoidal adenectomy in women with prolactinoma. N. Engl. J. Med. 1983: 309:280 - 283
- 11.- Weiss M. H., Medical and surgical management of pituitary tumors. Clin Neurosurg. 1981:28:374 - 383
- 12.- Pelkonen R., Grahne B., Hirvonen E y Karonen S. Pituitary function in prolactinoma. Effect of surgery and postoperative bromocriptine therapy. Clin Endocrinol. (Oxf) 1981:14:335 - 348
- 13.- Tucker H., Grubb S., Wugand J. y Taylor A. Galactorrhea-amenorrhea syndrome: Follow-up of forty-five patients after pituitary tumor removal. Ann Intern Med. 1981:94:302 - 307
- 14.- Gonzalez E. R., To treat or not treat. Hyperprolactinemia JAMA 1982:248:515 - 516.
- 15.- Vence M., Evans W y Thorner M. Drugs five years later: Bromocriptine. Ann Intern Med. 1984:100:78 - 91.
- 16.- Johnston D., Prescott W., Kendall-Taylor P., Hall K y Crombie A. Hyperprolactinemia; long-term effect of bromocriptine. Am J. Med. 1933:75:868 - 874.
- 17.- Wang C., lam K., Ma J., Chan T., y Liu M. Long-term treatment of hyperprolactinemia with bromocriptine; effect of drug withdrawal Clin. Endocrinol. 1987:27:363 - 371
- 18.- Johnston D., Hall K., Kendall-Taylor P., Patrick D y Watson M. Effect of dopamine agonist withdrawal after long-term therapy in prolactinomas. Studies with high-definition computerized tomography Lancet 1984:2:187 - 192
- 19.- Schlechte J., Sherman B., Chapter F y Vangilder J. Long-term follow-up of women with surgical treatment of prolactin-secretion pituitary tumor. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986:62:1296-1301

- 20.- Fahlbusch R. t Bachfelder M. Present status of neurosurgery in the treatment of prolactinoma. Neurosurg Rev 1985;78:114 - 122.
- 21.- Bevan J., Adams C., Burke C., Morton K. y Molyneux A. Factors in the outcome of transsphenoidal surgery for prolactinomas and nonfunction pituitary-tumors, including preoperative bromocriptine therapy. Clin Endocrinol 1987;28:541 - 546.
- 22.- Wollesen F. y Bendsen B. Effect raters of different modalities for treatment of prolactin adenomas. Am J Med 1985;78:114- 122.
- 23.- Liuzzi A., Dallabonza D., Oppizzi G., Verde G. y Cozzi R. Low doses of dapomine agonist in the long-term treatment of macro_prolactinomas. N Engl J Med 1985;313:656 - 659.
- 24.- Molitch M. E., Pregnancy and the hiperprolactinemic women. N Engl J. Med 1985;312 (21): 1364 - 1369
- 25.- Laws E. R., Jr., Pituitary Surgery. Endocrinol. Metab Clin North Am 1987;16:647 - 665.
- 26.- Grossman A., Cohen B., Charlesworth M., Plowman P. y Reos L. Treatment of prolactinomas with megavoltage radiotherapy Br Med Journal 1984;288:1105 - 1109.
- 27.- Klibanski M. D. y Zervas M.D., Diagnosis and management of hormone-secreating pituitary adenomas. N Engl J Med 1991;34 (12):822 - 830.
- 28.- Fahlbusch M.D., Buchfelder M.D. y Schrell M.D. Short-term rpeoperative treatment of macroprolactinomas by dopamine agonist. J Neurosurg 1987;67:807 - 815
- 29.- Hubbard M.D., Scheitauer M.D., Abboud M.D. y Laws Jr. M.D. Prolactin-secrearing adenomas: the preoperative response to bromocriptine treatment and surgical outcome. J Neurosurg 1987;67:817 - 821

- 30.- Landolt A., Keller P y Froesch E. Bromocriptien does it jeopardize the result of later surgery for prolactinomas. *Lancet* 1982, 2:657 - 658
- 31.- Vance, M. D. y Thorner M. B. Prolactinomas. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1987;16:731 - 753.