

11213

6



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SUDIRECCION GENERAL MEDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DR. BERNARDO SEPULVEDA G
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

CABERGOLINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON
MACROPROLACTINOMAS RESISTENTES O INTOLERANTES
A BROMOCRIPTINA.

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA
P R E S E N T A :
DRA. ALMA LILIANA GARCIA CARDENAS

PROFESOR TITULAR Y TUTOR. DR. MOISES MERCADO ATRI
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA Y DE LABORATORIO DE
ENDOCRINOLOGIA EXPERIMENTAL, HECMN SXXI



IMSS

MEXICO, D. F.

2002

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado e Investigación**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Subdirección General Médica
Hospital de Especialidades
Dr. Bernardo Sepúlveda G.
Centro Médico Nacional Siglo XXI**

**CABERGOLINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON
MACROPROLACTINOMAS RESISTENTES O INTOLERANTES A
BROMOCRIPTINA**

**Tesis de posgrado
para obtener el diploma de especialista en
ENDOCRINOLOGÍA**

**Presenta:
Dra. Alma Liliana García Cárdenas**

**Profesor titular y tutor:
Dr. Moisés Mercado Atri
Jefe del Servicio de Endocrinología y de Laboratorio de
Endocrinología Experimental, HECMN SXXI**

**México, D.F.
2002**



ESTADO LIBRE ASOCIADO DE PUERTO RICO
SECRETARIA DE EDUCACION
UNIVERSIDAD METROPOLITANA DE PUERTO RICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Doctor

JOSÉ HALABE CHEREM

Jefe de la División de Educación e Investigación Médica
Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda G.
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Doctor

MOISÉS MERCADO ATRI

Jefe del Servicio de Endocrinología y de Laboratorio de
Endocrinología Experimental
Profesor titular del curso
Asesor de tesis
Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda G.
Centro Médico Nacional Siglo XXI

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**DIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.**

INDICE

| | |
|---------------------------------|----|
| RESUMEN | 1 |
| ANTECEDENTES | 2 |
| JUSTIFICACIÓN | 8 |
| HIPÓTESIS | 9 |
| OBJETIVOS | 10 |
| MATERIAL Y METODOS | 11 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 16 |
| CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES | 17 |
| RESULTADOS | 18 |
| CONCLUSIONES | 26 |
| ANEXOS | 27 |
| BIBLIOGRAFÍA | 29 |



RESUMEN

CABERGOLINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MACROPROLACTINOMAS RESISTENTES O INTOLERANTES A BROMOCRIPTINA

Introducción. El tratamiento de los prolactinomas son los agonistas dopaminérgicos. La bromocriptina es el tratamiento de elección. No obstante su efectividad, la bromocriptina es poco tolerada cuando se administra a dosis altas (7.5-20 mg/día), mismas que con frecuencia se requieren para controlar los macroprolactinomas. Los efectos secundarios más frecuentes son la náusea, vómito y la hipotensión ortostática, que en ocasiones pueden ser incapacitantes y motivar la suspensión del medicamento. Por otra parte, cerca del 20% de los pacientes son resistentes a la bromocriptina, ya sea porque los tumores no expresan en suficiente cantidad los receptores D2 o bien por defectos postreceptor. Por lo anterior se han generado otros agonistas dopaminérgicos como la cabergolina con vida media más prolongada (65hrs) y menos efectos secundarios.

Objetivo. Evaluar la efectividad de cabergolina para normalizar las concentraciones de prolactina y disminuir el tamaño tumoral en pacientes con macroprolactinomas resistentes o intolerantes a bromocriptina.

Material y métodos. Se estudiaron 10 pacientes (6 mujeres y 4 hombres), con edad promedio de 35.6 años, con diagnóstico de macroprolactinoma que habían recibido previamente bromocriptina, tres de ellos se consideraron como intolerantes y siete resistentes a la bromocriptina. A todos se les suspendió la bromocriptina durante 2 semanas y se les realizó resonancia magnética de hipófisis, campimetría computarizada y toma de muestras sanguíneas para determinación de PRL, LH, FSH, E2 o Testosterona, cortisol, perfil tiroideo y pruebas de función hepática. Posteriormente se inició tratamiento con cabergolina, 0.5 mg (3 veces por semana) durante 3 meses con ajuste de la dosis mensualmente de acuerdo al nivel de prolactina. Al terminar los 3 meses de tratamiento se realizaron nuevamente los estudios iniciales.

Resultados. El promedio de la concentración de la prolactina basal fue de 1877.5 ng/mL (161-7100) y la concentración promedio al término del tratamiento con cabergolina fue de 271.6 ng/mL (13-1215) con una p significativa de 0.059. El tamaño tumoral promedio inicial fue de 5.96 cm y después de tres meses del tratamiento de 4.7 cm, con una p significativa de 0.055. En un paciente se observó reducción tumoral del 50%, 3 de ellos un 20%, un paciente 17%, 2 el 10%, uno el 5% y los dos restantes no presentaron cambios en el tamaño tumoral. Respecto a las concentraciones de prolactina, el 30% de los pacientes normalizó la prolactina y en la mitad de los pacientes se restauró la función gonadal.

Dos pacientes presentaron cefalea y mareo durante el tratamiento, sin embargo no requirieron suspensión de la cabergolina.

Conclusiones. La cabergolina produce una disminución significativa en las concentraciones de prolactina y reducción del tamaño tumoral en pacientes con macroprolactinomas resistentes o intolerantes a la bromocriptina. Se puede considerar como alternativa en pacientes que no toleran la bromocriptina ya que produce mínimos efectos secundarios.

ANTECEDENTES

La prolactina es una hormona polipeptídica de 199 aminoácidos de una sola cadena con un peso molecular de 23,000 D. Su gen en el humano se encuentra localizado en el cromosoma 6 (1). Existen varias isoformas de la hormona con pesos moleculares de hasta 100,000 D que se presentan tanto en individuos sanos como en pacientes con prolactinomas y que pueden contribuir hasta en un 20% a la prolactina detectada en inmunoensayos, aunque no son necesariamente biológicamente activas (2,3). La hormona se sintetiza y secreta por los lactotrofos de la hipófisis anterior, que constituyen aproximadamente del 15 al 25% del total de las células hipofisarias (4,5). Los lactotrofos son de dos tipos, células largas densamente granuladas y células pequeñas escasamente granuladas (6). La secreción de prolactina es normalmente inhibida por la dopamina que se sintetiza en el hipotálamo y es transportada a la hipófisis a través de los capilares porta-hipofisarios. La dopamina se une a receptores D_2 localizados en las membranas celulares de los lactotrofos. El receptor dopaminérgico D_2 es un péptido que atraviesa la membrana celular siete veces y que se encuentra asociado a una proteína inhibidora perteneciente a la familia de proteínas G (G_i), su activación produce inhibición de la adenilciclase con disminución consecuente de los niveles de AMPc intracelular, inhibición del metabolismo de fosfatidilinositol y disminución de la movilización de calcio intracelular. Al disminuir los niveles de AMPc disminuye la transcripción del gen de la prolactina, debido a que en su región promotora se localiza un elemento de

respuesta a AMPc, mecanismo que comparten todos los agonistas dopaminérgicos para disminuir los niveles de prolactina. El ácido gamma-aminobutírico (GABA) y las vías colinérgicas inhiben también la liberación de prolactina, y participan en su regulación neuroendocrina. Otro factor inhibidor de la secreción de prolactina es el péptido GAP (gonadotropin associated peptide), mismo que se origina del extremo carboxilo de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). La hormona liberadora de tirotrópina (TRH), la serotonina, el péptido intestinal vasoactivo y los opioides endógenos estimulan la liberación de prolactina (7).

Los prolactinomas son adenomas hipofisarios secretores de prolactina. Esta hormona, es la más frecuentemente secretada por tumores hipofisarios tanto en series quirúrgicas como de autopsia (8). Los prolactinomas corresponden aproximadamente al 60% de los tumores hipofisarios (9). Se clasifican por tamaño en microadenomas cuando miden menos de diez milímetros de diámetro y macroadenomas cuando son mayores de diez milímetros. Hardy publicó un esquema de clasificación para el tamaño y extensión extraselar de los tumores hipofisarios. grado I son microadenomas, grado II son macroadenomas que pueden tener extensión supraselar pero no invasión ósea, grado III macroadenomas con invasión ósea localizada y grado IV con invasión ósea difusa (10,11)

En general los niveles séricos de prolactina son paralelos al tamaño del prolactinoma y niveles mayores de 150 ng/ml son indicativos de prolactinoma

Por otra parte, la correlación entre el nivel de prolactina y el tamaño del prolactinoma no siempre es lineal (12-16)

Los pacientes con macroprolactinomas se manifiestan clínicamente con galactorrea, cefalea, alteraciones visuales, amenorrea e infertilidad en mujeres y disminución de la libido e impotencia en hombres. El hipogonadismo en pacientes con macroprolactinoma se presenta por disminución de la secreción hipotalámica de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), que a su vez disminuye la liberación de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona folículo estimulante (FSH) (17-18)

La cirugía hipofisaria, ya sea transcraneal o transesfenoidal en el tratamiento de los micro y macroprolactinomas tiene altas tasas de recurrencia y de persistencia de la hiperprolactinemia (19-22). Debido a lo anterior, y conforme se fue dilucidando la regulación del eje lactotrópico, particularmente el papel primordial de la dopamina, en la década de los setentas se comenzaron a utilizar agonistas dopaminérgicos como tratamiento primario de estos tumores (23) El primero de estos agonistas fue la bromocriptina, la cual es un alcaloide del ergot con alta afinidad para los receptores dopaminérgicos D_2 (23,-24) Después de 30 años de uso terapéutico efectivo, se puede decir que del 80-90% de los pacientes con microprolactinomas responden con normalizaciones de los niveles de prolactina. En los macroprolactinomas, la bromocriptina normaliza los niveles de prolactina en el 66 % de los pacientes El tamaño tumoral disminuye más del 50% en el 46% de los pacientes, menos del 50% en el 18% de los pacientes y disminuye entre

10% y 25% del tamaño en 36% de los pacientes aproximadamente (25) No obstante su efectividad, la bromocriptina es poco tolerada cuando se administra a dosis altas (7.5-20 mg/día), mismas que con frecuencia se requieren para controlar los macroprolactinomas. Los efectos secundarios más frecuentes son la náusea, vómito y la hipotensión ortostática, que en ocasiones pueden ser incapacitantes y motivar la suspensión del medicamento (18,23) Por otra parte, cerca del 20% de los pacientes son resistentes a la bromocriptina, ya sea porque los tumores no expresan en suficiente cantidad los receptores D2 o bien por defectos post receptor (26,27). Por lo anterior, se han generado otros agonistas dopaminérgicos, que en general no han sido mucho mejores, en eficacia y tolerabilidad que la bromocriptina Tal es el caso de la quinagolida, la pergolida y la dopergina (28-32)

La cabergolina es una ergolina sintética con alta especificidad y afinidad por el receptor de dopamina D₂. Se absorbe en el aparato gastrointestinal pero presenta un extenso metabolismo y excreción biliares, posiblemente con circulación enterohepática Se distribuye ampliamente en órganos bien perfundidos, incluyendo la hipófisis y un 40 % del fármaco se une a proteínas plasmáticas en humanos Tiene vida media prolongada de aproximadamente 63-69 horas por lo que sólo se toma dos o tres veces por semana a diferencia de la bromocriptina Se excreta principalmente por las heces (33-34)

Los primeros resultados del efecto inhibitorio prolongado de la cabergolina sobre la secreción de prolactina en ratas y humanos normales se publicaron entre 1983

y 1985 (35-36). Posteriormente se realizaron varias publicaciones donde se demuestra la efectividad en hiperprolactinemia de diferentes causas. En la tabla I observamos la respuesta a cabergolina en 446 pacientes con macroprolactinomas de 11 series diferentes de Europa y Norteamérica. La mayoría de las series incluyeron en su análisis además, microprolactinomas, hiperprolactinemia idiopática y secundaria a inhibición de la vía dopaminérgica. Nosotros sólo analizamos en conjunto, los resultados de los pacientes con macroprolactinomas de las 11 series. La dosis de cabergolina que se administró osciló entre 0.2 y 3 mg por semana durante periodos de 3 a 48 meses. Se normalizó prolactina en el 80 % de los pacientes y disminuyó el tamaño del macroprolactinoma entre 25% y más del 50% en el 69% de los pacientes aproximadamente. De los pacientes resistentes a bromocriptina, el 65% normalizó prolactina. El tamaño tumoral disminuyó más del 25% en el 80% de los pacientes. Del grupo de pacientes intolerantes a bromocriptina, 95% normalizó prolactina y 37% disminuyó el tamaño tumoral más del 25%. Este último análisis sólo se realizó en un estudio (34,37-47). Los eventos adversos más frecuentemente reportados son náusea, vómito, cefalea, mareo y vértigo pero son mejor tolerados que el tratamiento con bromocriptina. Otros eventos adversos más raros incluyen diarrea, confusión, somnolencia, parestesias, diarrea y epistaxis. El número de pacientes que suspenden el tratamiento con cabergolina debido a eventos adversos es aproximadamente del 3 % (33).

La FDA aprobó la utilización de cabergolina para hiperprolactinemia por adenoma hipofisario en los Estados Unidos en 1996 y en México fue autorizada su

utilización en abril del año 2000. Hasta el momento, no existen reportes nacionales sobre la eficacia de cabergolina en pacientes con macroprolactinomas resistentes o intolerantes a bromocriptina por lo cual nuestro objetivo en este estudio es evaluar la efectividad de cabergolina para normalizar prolactina, disminuir tamaño tumoral y recuperar función gonadal en este tipo de pacientes

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con macroprolactinomas resistentes al tratamiento con bromocriptina o intolerantes al mismo no tienen otra alternativa terapéutica que cirugía hipofisaria o radioterapia. El uso de nuevos potentes agonistas dopaminérgicos como la cabergolina, que prácticamente carece de efectos adversos debe ser abalado por evidencia experimental en nuestro medio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- 1 ¿Los pacientes con macroprolactinomas resistentes a tratamiento con bromocriptina responden a cabergolina en cuanto a tamaño tumoral, normalización de prolactina y recuperación de la función gonadal?
- 2.-¿Los pacientes con macroprolactinomas intolerantes a bromocriptina responden a cabergolina en cuanto a tamaño tumoral, normalización de prolactina y restauración de la función gonadal?
- 3 -¿Los pacientes tratados con cabergolina tienen menos eventos adversos?

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con macroprolactinomas resistentes al tratamiento con bromocriptina o intolerantes al mismo no tienen otra alternativa terapéutica que cirugía hipofisaria o radioterapia. El uso de nuevos potentes agonistas dopaminérgicos como la cabergolina, que prácticamente carece de efectos adversos debe ser abalado por evidencia experimental en nuestro medio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- 1 ¿Los pacientes con macroprolactinomas resistentes a tratamiento con bromocriptina responden a cabergolina en cuanto a tamaño tumoral, normalización de prolactina y recuperación de la función gonadal?
- 2.-¿Los pacientes con macroprolactinomas intolerantes a bromocriptina responden a cabergolina en cuanto a tamaño tumoral, normalización de prolactina y restauración de la función gonadal?
- 3 -¿Los pacientes tratados con cabergolina tienen menos eventos adversos?

HIPÓTESIS

- 1 -Los pacientes con macroprolactinomas resistentes a bromocriptina tratados con cabergolina normalizan prolactina, disminuyen el tamaño tumoral y restauran la función gonadal
- 2.-Los pacientes con diagnóstico de macroprolactinoma intolerantes a bromocriptina al recibir tratamiento con cabergolina normalizan prolactina, disminuyen el tamaño tumoral y restauran la función gonadal
- 3 -Los efectos secundarios en pacientes que reciben cabergolina son menores que los reportados en pacientes tratados con bromocriptina

OBJETIVOS

- 1 -Evaluar el porcentaje de pacientes con macroprolactinomas resistentes o intolerantes a bromocriptina que normalizan prolactina con cabergolina
- 2 -Determinar el porcentaje de reducción tumoral de pacientes con macroprolactinomas resistentes o intolerantes a bromocriptina tratados con cabergolina
- 3 -Determinar el porcentaje de pacientes con macroprolactinomas resistentes o intolerantes a bromocriptina que restauran función gonadal al tratarse con cabergolina
- 4 -Determinar el porcentaje de efectos secundarios en pacientes tratados con cabergolina

MATERIAL Y MÉTODOS

1 - DISEÑO DEL ESTUDIO

Cohorte

2.-UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con diagnóstico de macroprolactinomas resistentes o intolerantes a tratamiento con bromocriptina del Servicio de Endocrinología en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social

3.-DESCRIPCION DE VARIABLES

- Variable independiente:

Dosis de cabergolina

Paciente intolerante a bromocriptina

Paciente resistente a bromocriptina

- Variable dependiente:

Concentración sérica de prolactina

Tamaño del adenoma hipofisario

Efectos adversos

Tiempo de inicio

- Definición conceptual de variables

La cabergolina se presenta en tabletas de 0.5 mg Se administrará inicialmente tres veces por semana y posteriormente se ajustará la dosis de acuerdo al nivel de prolactina mensual

Se define como resistente a bromocriptina a aquel paciente que ha tomado este medicamento por lo menos durante 6 meses, dosis mínima de 15 mg/día y no normaliza prolactina o reduce tamaño tumoral

Se define como intolerante a bromocriptina a aquel paciente incapaz de tolerar el medicamento por efectos adversos de la misma

Concentración sérica de prolactina determinación de prolactina sérica por medio de inmunoquimioluminiscencia

Tamaño del adenoma hipofisario. dimensiones anteroposterior, transverso y lateral del adenoma hipofisario por resonancia magnética

Tiempo: época durante la cual sucede el evento

- Definición operacional de las variables

La cabergolina se administrará tres veces por semana y posteriormente se ajustará la dosis mensualmente de acuerdo al valor de prolactina

Tiempo. se medirá en semanas .

Concentración sérica de prolactina. se medirá en nanogramos por mililitro (ng/mL)

Tamaño del adenoma hipofisario: se medirá en centímetros en los diámetros anteroposterior, transverso y lateral por resonancia magnética al final de la primera y última etapa

Efectos adversos: después de iniciado el tratamiento cada 2 semanas se evaluará por interrogatorio la presencia de eventos adversos los cuales se reportarán en hoja anexa

4 -SELECCIÓN DE LA MUESTRA

- Tamaño de la muestra.

Se incluirá a todos los pacientes con diagnóstico de macroadenoma hipofisario resistente o intolerante a bromocriptina del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, que cumplan los criterios de inclusión y firmen carta de consentimiento. Para el tamaño de la muestra se utilizó un estadígrafo Z para comparar las proporciones de las variables dicotómicas P1 (20%) P2 (5%) que con lo anterior se determinan 31 pacientes con un alfa de 0.20 y un beta de 0.5.

- Criterios de selección:

Criterios de Inclusión -

Pacientes de cualquier sexo, con edad comprendida entre 16 y 75 años con diagnóstico de macroprolactinoma resistente o intolerante a bromocriptina con o sin cirugía transesfenoidal previa y que autoricen por escrito su participación en el estudio.

Criterios de no inclusión -

Pacientes con hipotiroidismo primario o secundario no sustituido

Pacientes sustituidos con estrógenos

Pacientes que hayan recibido previamente radioterapia

Pacientes con diagnóstico de microprolactinoma

Criterios de exclusión -

Falta de cooperación del paciente

Pacientes que no acudan a sus citas en por lo menos en dos ocasiones

5 - PROCEDIMIENTOS

El estudio consistirá de una fase inicial de evaluación y lavado de dos semanas y tres etapas de tratamiento con duración de 1 mes cada una

- Fase inicial (semana 0-2) Se obtendrá historia clínica completa, con exploración física y neurológica completas. Se suspenderá la bromocriptina durante 2 semanas, así como la sustitución gonadal en caso de hipogonadismo hipogonadotrópico (testosterona en hombre y estrógenos en mujeres). Se continuará con tratamiento sustitutivo para hipotiroidismo secundario e hipocortisolismo. Al final de la semana 1 se evaluará física y neurológicamente a cada paciente y al final de la semana 2 nuevamente se realizará resonancia magnética, campimetría, toma de muestras sanguíneas para prolactina, perfil tiroideo, LH, FSH, cortisol, estradiol o testosterona y pruebas de funcionamiento hepático.

- Fase de tratamiento: Se dividirá en 3 fases de un mes de duración cada una. En el primer mes, se iniciará tratamiento con cabergolina (Dostinex™ Pharmacia Upjohn) 0.5 mg 3 veces por semana durante 4 semanas. Al término de este mes, se tomarán muestras para pruebas de funcionamiento hepático, prolactina y se realizará evaluación clínica. De acuerdo al nivel de prolactina se ajustará la dosis de cabergolina. En el segundo mes (semana 7 al 10) se realizará mismo procedimiento así como en la última fase (semana 15 al 18). Al final de esta última fase, además se realizará resonancia magnética de silla turca.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para las variables medidas con escala cualitativa o nominales se determinaron frecuencias absolutas y porcentajes, para establecer las diferencias se aplicó por el tipo de variables cuantitativas un análisis de t de student para establecer diferencias en las medias. Se consideró significativa una p menor de 0.05.

- Fase de tratamiento: Se dividirá en 3 fases de un mes de duración cada una. En el primer mes, se iniciará tratamiento con cabergolina (Dostinex™ Pharmacia Upjohn) 0.5 mg 3 veces por semana durante 4 semanas. Al término de este mes, se tomarán muestras para pruebas de funcionamiento hepático, prolactina y se realizará evaluación clínica. De acuerdo al nivel de prolactina se ajustará la dosis de cabergolina. En el segundo mes (semana 7 al 10) se realizará mismo procedimiento así como en la última fase (semana 15 al 18). Al final de esta última fase, además se realizará resonancia magnética de silla turca.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para las variables medidas con escala cualitativa o nominales se determinaron frecuencias absolutas y porcentajes, para establecer las diferencias se aplicó por el tipo de variables cuantitativas un análisis de t de student para establecer diferencias en las medias. Se consideró significativa una p menor de 0.05.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

- Recursos humanos: Médicos adscritos al servicio de Endocrinología, Radiología, médicos residentes, químicos del laboratorio de hormonas y del servicio de Medicina Nuclear
- Recursos Materiales: Infraestructura: se cuenta con el apoyo de los servicios de Endocrinología, Medicina Nuclear y Radiología
- Recursos financieros: La compañía Pharmacia-Upjohn donará el medicamento y se buscará apoyo económico del Fondo de Fomento para la Investigación del IMSS

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Referencia de pacientes: Enero a Marzo del 2001

Desarrollo de protocolo: Abril a Junio-2001

Recolección de datos: Julio-2001

Análisis de resultados: Agosto-2001

Tesis y publicaciones: Septiembre-2001

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

- Recursos humanos: Médicos adscritos al servicio de Endocrinología, Radiología, médicos residentes, químicos del laboratorio de hormonas y del servicio de Medicina Nuclear
- Recursos Materiales: Infraestructura: se cuenta con el apoyo de los servicios de Endocrinología, Medicina Nuclear y Radiología
- Recursos financieros: La compañía Pharmacia-Upjohn donará el medicamento y se buscará apoyo económico del Fondo de Fomento para la Investigación del IMSS

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Referencia de pacientes: Enero a Marzo del 2001

Desarrollo de protocolo: Abril a Junio-2001

Recolección de datos: Julio-2001

Análisis de resultados: Agosto-2001

Tesis y publicaciones: Septiembre-2001

RESULTADOS

Se estudiaron 10 pacientes (6 mujeres y 4 hombres), con edad promedio de 35.6 años, con diagnóstico de macroprolactinoma. Los pacientes recibieron previamente tratamiento con bromocriptina, 3 de ellos (30%) se consideraron como intolerantes y 7 (70%) resistentes a la bromocriptina (tabla 1). A todos se les suspendió la bromocriptina durante 2 semanas y se les realizó resonancia magnética de hipófisis, campimetría computarizada y toma de muestras sanguíneas para determinación de prolactina, LH, FSH, E₂ o Testosterona, cortisol, perfil tiroideo y pruebas de función hepática. Posteriormente se inició tratamiento con cabergolina, tabletas de 0.5 mg (3 veces por semana) durante 3 meses con ajuste de la dosis mensualmente de acuerdo al nivel de prolactina. Al terminar los 3 meses de tratamiento se realizaron nuevamente los estudios iniciales.

El promedio de la concentración de prolactina basal en los pacientes fue de 1877.5 ng/mL (161-7100) y la concentración al finalizar el tercer mes de tratamiento con cabergolina fue de 271.6 ng/mL (13-1215) con una p significativa de 0-059. El área tumoral promedio

basal fue de 5.96 cm y después de tres meses del tratamiento de 4.7 cm, con una p significativa de 0.055 (gráfica 1 y 2, tabla 3). Un paciente tuvo reducción tumoral del 50%, en tres un 20%, en un paciente 17%, en dos 10%, en uno el 5% y los dos restantes no presentaron

cambios en el tamaño tumoral. Respecto a las concentraciones de prolactina, el 30% de los pacientes normalizó la prolactina (tabla 2) y en la mitad de los pacientes se restauró la función gonadal (2 de ellos a pesar de no lograr concentración de prolactina normal)

Dos pacientes presentaron cefalea y mareo durante el tratamiento, sin embargo no requirieron suspensión de la cabergolina.

Tabla 1. Características clínicas de pacientes con macroprolactinomas tratados con cabergolina

| Paciente No. | Edad (años) | Sexo | Tx Previo | PRL Basal (ng/mL) | Diámetro Tumoral (cm) |
|--------------|-------------|------|-----------------|-------------------|-----------------------|
| 1 | 44 | F | Cirugía IBEC | 161 | 1.1 |
| 2 | 51 | M | RBEC | 7100 | 3.1 |
| 3 | 29 | F | Cirugía IBEC | 555 | 1.5 |
| 4 | 33 | F | RBEC | 237 | 1.9 |
| 5 | 36 | M | RBEC | 200 | 1.4 |
| 6 | 24 | F | Cirugía RBEC | 4000 | 3.4 |
| 7 | 38 | M | RBEC | 720 | 1.5 |
| 8 | 50 | F | Cirugía RBEC | 5050 | 3.5 |
| 9 | 22 | M | RBEC | 575 | 4.5 |
| 10 | 29 | F | IBEC | 177 | 1.1 |

IBEC: intolerante a bromocriptina

RBEC: resistente a bromocriptina

PRL: prolactina

Tx: tratamiento

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2. Respuesta en el valor de prolactina en pacientes con macroprolactinomas resistentes o intolerantes a bromocriptina tratados con cabergolina.

| Paciente No. | PRL Basal (ng/mL) | PRL 3er mes tx (ng/mL) | % de reducción PRL | Dosis/semana (mg) |
|--------------|-------------------|------------------------|--------------------|-------------------|
| 1 | 161 | 67 | 58.3 | 2.5 |
| 2 | 7100 | 13 | 99.8 | 2.5 |
| 3 | 555 | 30 | 94.5 | 2.0 |
| 4 | 237 | 118 | 50.2 | 3.0 |
| 5 | 200 | 28 | 86.0 | 2.5 |
| 6 | 4000 | 875 | 78.1 | 3.0 |
| 7 | 720 | 180 | 75.0 | 3.0 |
| 8 | 5050 | 1215 | 75.9 | 3.0 |
| 9 | 575 | 141 | 75.4 | 3.0 |
| 10 | 177 | 49 | 72.3 | 2.5 |

PRL prolactina
Tx: tratamiento

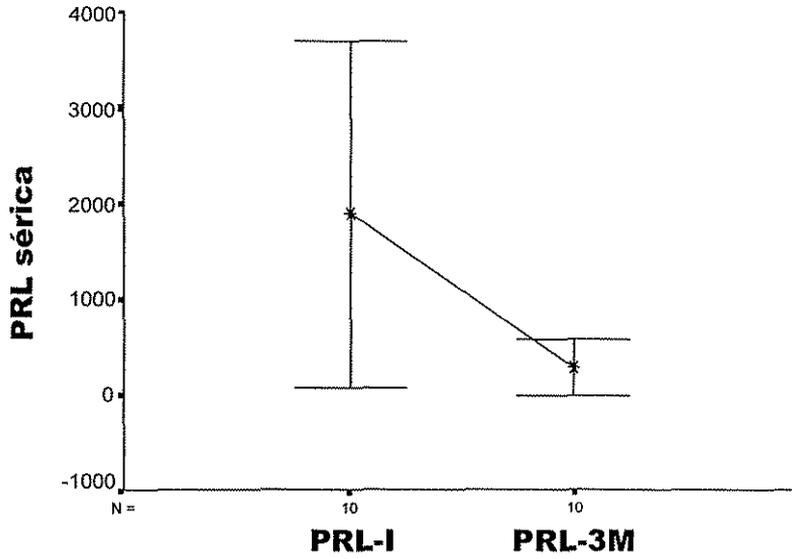
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 3. Respuesta en el valor de prolactina y área tumoral en pacientes con macroprolactinomas tratados con cabergolina

| | | |
|--------------------------------------|---|------------|
| PRL X Basal (ng/mL) | PRL X 3er mes Tx (ng/mL) | (p) |
| 1877.5 | 271.6 | P= 0.059* |
| Área tumoral X Basal (cm) | Area tumoral X 3er mes Tx (cm) | (p) |
| 5.96 | 4.7 | P=0.055* |

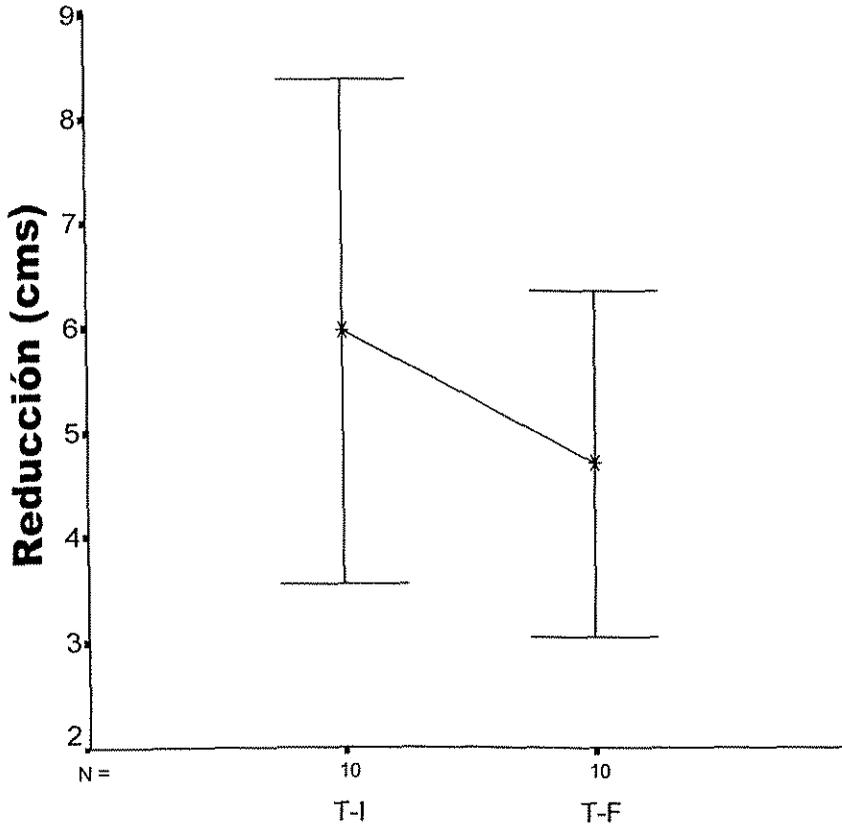
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Valores de Prolactina Inicial y Final



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Reducción tamaño tumoral



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Imagen tumoral de un macroprolactinoma resistente a bromocriptina



Imagen tumoral de un macroprolactinoma después de tres meses de tratamiento con cabergolina

CONCLUSIONES

La cabergolina produce una disminución significativa en las concentraciones de prolactina y reducción del tamaño tumoral en pacientes con macroprolactinomas resistentes o intolerantes a la bromocriptina.

Los pacientes con macroprolactinomas resistentes o intolerantes a bromocriptina tienen como alternativa terapéutica la cabergolina

Los pacientes tratados con cabergolina presentan mínimos efectos adversos y no ameritan suspensión del tratamiento

**ANEXO 1: SERIE DE PACIENTES CON MACROPROLACTINOMAS
TRATADOS CON CABERGOLINA**

| Año | Autor | No | Normalización Prolactina | Reducción tumoral | Dosis | Duración | Efectos Secundarios |
|------|-------------------|-----|--------------------------|-------------------|-------------|----------------|---------------------|
| 1989 | Ciccarrelli et al | 3 | 66.6% | 66.6% | 1mg/semana | 2meses | 33.3% |
| 1989 | Ferrari et al | 8 | 83% | 83% | 0.2-1.8mg/s | 3/ 18meses | 33.2% |
| 1989 | Benedetto et al | 4 | 75% | 75% | 0.8-3mg/ s | 3 meses | 0% |
| 1992 | Ferrari et al | 19 | 90% | 79% | 1-3 mg/s | 3-12 meses | 23% |
| 1996 | Biller et al | 15 | 73% | 73% | 0.5-3 mg/s | 10 meses | 20% |
| 1997 | Ferrari et al | 85 | 78% | 60% | 0.5-3mg/s | 12 meses | 20% |
| 1997 | Colao et al | 19 | 78.9% | 47.3% | 0.5-3mg/s | 3-22 meses | 31% |
| 1997 | Colao et al | 23 | 83% | 95.8% | 0.5-3 mg/s | 12- 24meses | 4.34% |
| 1999 | Verhelst et al | 181 | 77% | 31% | 1mg/semana | 28meses | 13% |
| 2000 | Pinzone et al | 10 | 90% | 33% | 1.5-2.5mg/s | 48 meses | 20% |
| 2000 | Colao et al | 110 | 77.2% | 68.9% | 0.25-3.5mg/ | 12- 36meses | 4.5% |

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ANEXO 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, D F a de del 2001

Por medio de la presente, acepto participar en el proyecto de investigación **CABERGOLINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MACROPROLACTINOMAS RESISTENTES O INTOLERANTES A BROMOCRIPTINA**, que está registrado en la Comisión Nacional de Investigación Científica del Instituto Mexicano del Seguro Social con el número . El objetivo de este estudio es determinar la eficacia y seguridad de cabergolina en pacientes con macroprolactinomas previamente tratados con bromocriptina en los cuales se demostró resistencia o intolerancia al tratamiento. La cabergolina es un agonista dopaminérgico el cual se ha utilizado previamente en pacientes con prolactinomas, tiene varias ventajas sobre bromocriptina se toma dos o tres veces por semana, tiene menos efectos secundarios y mayor efectividad para suprimir prolactina.

Se me ha explicado que mi participación en este estudio es el de recibir instrucciones para suspender bromocriptina por dos semanas y posteriormente realización de Resonancia Magnética de Cráneo, muestras de sangre para determinación de hormonas e inicio de tratamiento de cabergolina 0.5 mg tres veces por semana, al cumplir el primero y segundo mes de tratamiento se me tomará nuevamente muestra sanguínea para ajuste de tratamiento y en el tercer mes Resonancia Magnética y muestra sanguínea para hormonales. Se me ha informado con detalle los efectos secundarios que ocasionalmente se pueden presentar durante el tratamiento.

El investigador responsable es el Dr. Mercado Atri, el cual se ha comprometido en darme información oportuna de mi padecimiento y de los resultados de la investigación, así como aclarar cualquier duda que pueda surgir durante el desarrollo del estudio.

El investigador me ha dado seguridad de que no se me identificará en las publicaciones que deriven del estudio y que los datos relacionados con mi privacidad, serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme información de los resultados que se obtengan del estudio.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma
Investigador

Testigo

Testigo

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Horvath E, Kovacs K The adenohipophysis, In Kovacs K, Asa SL, eds Functional Endocrine Pathology Boston Blackwell Scientific Publications, 1991 245-81
- 2.-Shimon I and Melmed S Management of Pituitary Tumors Ann Intern Med 1998,129 472-483
- 3.-Cooke EN, Coit D, Shine J, Baxter JD, Martial JA Human prolactin, cDNA structural analysis and evolutionary comparisons J Biol Chem 1981,256 4007-16.
- 4.-Wortsman J, Carlson HE, Malarkey WB Macroprolactinemia as the cause of elevated serum prolactin in men Am J Med 1989,86 704-6
- 5.-Corenblum B Asymptomatic hyperprolactinemia resulting from macroprolactinemia Fertil Steril 1990,53 165-7
- 6.-Halmi NS, Parson JA, Earlandsen SL, Duello T Prolactin and growth hormone cells in the human hypophysis. A study with immunoenzyme histochemistry and differential staining Cell Tissue Res 1975,158:497-507
- 7.-Kovacs K. The morphology of abnormal lactotrophs In: Mena F, Valverde-R C, eds. Prolactin Secretion a Multidisciplinary Approach New York Academic Press, 1984.353-69
- 8.-Horvath E, Kovacs K Pathology of the pituitary gland In: Kovacs K, Ezrin C, Weiss MH, Horvath E, Kaufman B, eds Pituitary Diseases Boca Raton: CRC Press, 1980:1-83
- 9.-Molitch M. Prolactin In: Melmed S, editor The Pituitary First edition Massachusetts,1995.136-86
- 10.-Molitch M Prolactinoma In. Melmed S, editor The Pituitary First edition Massachusetts, 1995: 443-77.
- 11.-Hardy J. Transsphenoidal surgery of hypersecreting pituitary tumors. In Kohler PO, Ross GT, eds Diagnosis and Treatment of Pituitary Tumors New York Elsevier Publishing Co , Inc ,1973 179-94
- 12.-Lee M, Thorner M Prolactinomas Endocrinology and Metabolism Clinics 1987;16 731-49

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

- 13.-Shimon I., Melmed S Management of Pituitary Tumors *Ann Intern Med* 1998,129 472-483.
- 14.-Colao A, Annunziato L Treatment of prolactinomas *Ann Med* 1998,30 452-459
- 15.-Freda P, Wardlaw S. Diagnosis and Treatment of Pituitary Tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3859-66.
- 16.-Vance M New Directions in the Treatment of Hyperprolactinemia. *The Endocrinologist* 1997,7 153-59
- 17.-Vance M., Thorner M Prolactinomas. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 1987,16:731-37.
- 18.-Molitch M Pathologic Hyperprolactinemia *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21 877-895.
- 19.-Serri O. Progress in the management of hyperprolactinemia *N Engl J Med* 1994;331 942-4
- 20.-Daikin AC , Marshall JC. Medical therapy of hyperprolactinaemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18.259-76.
- 21.-Crosignani PG , Ferrari C. Dopaminergic treatments for hyperprolactinaemia. *Clin Obstet Gynaecol* 1990;4:441-55.
- 22.-Thomson JA., Davies DL. Ten years follow up of microprolactinoma treated by transsphenoidal surgery *BMJ*.1994;309:1409-10
- 23.-Parlkes D Drug Therapy. *N Engl J Med* 1979,301 873-80
- 24.-Lam F. Clinical Pharmacology of Dopamine Agonists *Pharmacotherapy* 2000,20 17-25s
- 25.-Molitch M , Elton R , and et al. Bromocriptine as Primary Therapy for Prolactin-Secreting Macroadenomas. Results of a Prospective Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:698.
- 26.-Caccavelli L., Feron F. Decreased Expression of the two D₂ Dopamine Receptor Isoforms in Bromocriptine-Resistant Prolactinomas
- 27.-Pellegrini I, Rasolonjanahary R, et al Resistance to Bromocriptine in Prolactinomas *J Clin Endocrinol Metab* 1989,69 500 08

- 28.-Merola B, Sarnacchiaro F, Colao A, et al CV 205-502 in the treatment of tumoral and non-tumoral hyperprolactinemic states *Biomed Pharmacother* 1994,48:167-74
- 29.-Freda P, Andreadis C, et al Long- term treatment of prolactin secreting macroadenomas with pergolide *J Clin Endocrinol Metab* 2000,85 89-13
- 30.-Vilar L, Burke CW Quinagolide efficacy and tolerability in hyperprolactinaemic patients who are resistant to or intolerant of bromocriptine. *Clin Endocrinol* 1994,41 821-6
- 31.-Molitch M E Management of prolactinomas *Ann Rev. Med.* 1989,40 225-32.
- 32.-Vance M.L. New Directions in the Treatment of Hyperprolactinemia *The Endocrinologist* 1997,7:153-59
- 33.-Andreotti A , Pianezzola E., Persiani S , and et al Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Tolerability of cabergoline, a Prolactin-Lowering Drug, after Administration of Increasing Oral Doses (0.5, 1.0, and 1.5 Milligrams) in Healthy Male Volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 1995,80 841-45
- 34.-Ciccarelli E., Giusti M., Miola C , and et al Effectiveness and Tolerability of Long Term Treatment with Cabergoline, a New Long-Lasting Ergoline Derivative, in Hyperprolactinemic Patients *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69 725-28
- 35.-Di Salle E, Ornati G, Giudici D, Briatico G Prolactin lowering effect of a new ergoline dervative FCE 21336, in the rat a comparasion with bromocriptine. *Acta Endocrinol* 1983,198.256-65
- 36.-Ferrari C, Barbieri C, Caldara R, and et al Long-lasting prolactin lowering effect of cabergoline, a new dopamine agonist, in hyperprolactinemic patients *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63 941- 45
- 37.-Ferrari C, Mattei A, Melis B, Paracchi A, and et al Cabergoline Long-Acting Oral Treatment of Hyperprolactinemic Disorders *J Clin Endocrinol Metab* 1989,68 1201-05
- 38.-Benedetto G, Mais V, Gambacciani M, and et al Reduction in the size of prolactin-producing pituitary tumor after Cabergoline administration *Fertil Steril* 1989,52 412-14
- 39.-Ferrari C, Paracchi A, Mattei A, and et al Cabergoline in the long-term therapy of hyperprolactinemic disorders *Acta Endocrinol* 1992,126 489-94

- 40.-Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari C, and et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea N Engl J Med 1994;331 904-9
- 41.-Biller B, Molitch M, Vance M L, and et al Treatment of Prolactin-Secreting Macroadenomas with the Once-Weekly Dopamine Agonist Cabergoline J Clin Endocrinol Metab 1996;81 2338-343.
- 42.-Colao A, Di Sarno A, Landi M L, Cirillo S, and et al Long-Term and Low-Dose Treatment with Cabergoline induces Macroprolactinoma Shrinkage. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3574-579
- 43.-Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, and et al. Prolactinomas Resistant to Standard Dopamine Agonists Respond to Chronic Cabergoline Treatment J Clin Endocrinol Metab 1997;82:876-83
- 44.-Hurel S, Harris P, Mcnicol A, Foster S, and et al Metastatic Prolactinoma: Effect of Octreotide, Cabergoline, Carboplatin and etoposide, Immunocytochemical Analysis of Proto-Oncogene Expresion. J Clin Endocrinol Metab 1997;82.2962-965.
- 45.-Pinzone J, Katznelson L, Danila D, and et al Primary Medical Therapy of Micro-and Macroprolactinomas in Men J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3053-57
- 46.-Verhelst J, Abs R, Maiter D, and et al. Cabergoline in the Treatment of Hyperprolactinemia A study in 455 patients. J Clin Endocrinol Metab, 1999;84:2518-522
- 47.-Ferrari C, Mattei A, Melis G, and et al. Cabergoline: Long-Acting Oral Treatment of Hyperprolactinemic Disorders J Clin Endocrinol Metab 1989;68 1201-205

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN