



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL UMAE HOSPITAL
DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”**

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS Y RADIOLÓGICAS
DE LOS PROLACTINOMAS RESISTENTES A CABERGOLINA”

FOLIO: F-2011-3601-170

T E S I S

QUE PRESENTA

DR. JOSÉ ANTONIO MÁRQUEZ LÓPEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN
ENDOCRINOLOGÍA

TUTOR PRINCIPAL:

DR. MOISÉS MERCADO ATRI

ASESORES:

DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

DRA. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA.



MÉXICO, D.F.

2012



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 AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI
DR BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ

TÍTULO

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS Y RADIOLÓGICAS
DE LOS PROLACTINOMAS RESISTENTES A CABERGOLINA”

Folio: F-2011-3601-170

PRESENTA:

DR. JOSÉ ANTONIO MÁRQUEZ LÓPEZ

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN

ENDOCRINOLOGÍA

TUTOR PRINCIPAL

DR. MOISÉS MERCADO ATRI.

JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

ASESORES

DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA.

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DRA. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2012

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS Y RADIOLÓGICAS
DE LOS PROLACTINOMAS RESISTENTES A CABERGOLINA”**

ALUMNO:

Dr. José Antonio Márquez López

Residente de 4o. Año de Endocrinología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

TUTOR PRINCIPAL

Dr. Moisés Mercado Atri.

Médico Internista y Endocrinólogo.

Jefe del Servicio de Endocrinología. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Instituto Mexicano del Seguro Social.

ASESORES

Dra. Victoria Mendoza Zubieta.

Médica Internista y Endocrinóloga.

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dra. Claudia Ramírez Rentería.

Médica Adscrita al Servicio de Endocrinología.

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Instituto Mexicano del Seguro Social.

DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN S XXI

DR. MOISÉS MERCADO ATRI

TUTOR PRINCIPAL

PROFESOR TITULAR DEL CURSO
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN S XXI

DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

ASESOR RESPONSABLE

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN S XXI

DRA. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA

ASESOR RESPONSABLE

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN S XXI

AGRADECIMIENTOS:

A Dios, mi familia, amigos, maestros y asesores.

A mis pacientes, que son lo más importante en mi formación y mi razón de ser.

INDICE

	Página.
RESUMEN	1
ANTECEDENTES	3
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
JUSTIFICACIÓN	9
HIPÓTESIS	10
OBJETIVOS	10
SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS:	10
• Universo de Trabajo	
• Diseño de la investigación	
• Selección de la muestra	
• Criterios de inclusión y exclusión.	
• Variables de interés	
• Recursos para el estudio y factibilidad	
• Consideraciones éticas	
• Difusión de los resultados	
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES	31
IMÁGENES	32
BIBLIOGRAFÍA	36
ANEXOS	39

RESUMEN

Antecedentes: El tratamiento de elección de los prolactinomas es con agonistas dopaminérgicos (AD) siendo la cabergolina el más usado. Del 10-20% presentan resistencia a estos fármacos probablemente debido a la ausencia de receptores dopaminérgicos D2. **Objetivo:** Determinar la frecuencia, las características clínicas, bioquímicas y radiológicas de los prolactinomas resistentes a cabergolina. **Diseño y metodología:** Es un estudio descriptivo, observacional, transversal. Se analizaron los expedientes de todos los pacientes de la clínica de prolactinoma del Servicio de Endocrinología del HE CMN S.XXI y se seleccionaron los expedientes de los pacientes que después de 6 meses de tratamiento con cabergolina a dosis iguales o mayores a 3 mg/semana seguían con hiperprolactinemia y una reducción del volumen tumoral menor al 50% ó aquellos con hiperprolactinemia persistente y tumor hipofisario a pesar del uso de cirugía desmasificadora y dosis de cabergolina antes comentadas. **Resultados:** De nuestra serie de 209 pacientes con prolactinoma 9 pacientes cumplieron los criterios de resistencia completa al agonista dopaminérgico, el 78% fue del género masculino. Todos los casos tuvieron tumores invasores con una mediana de volumen tumoral inicial de 54 900 y una mediana en el nivel de prolactina inicial de 7500 ng/mL. Hubo una buena correlación positiva entre el valor de prolactina al momento del diagnóstico y el IMC ($R=0.78$, $p=0.013$). Los pacientes con mayor nivel de prolactina fueron los que tuvieron mayor IMC. El 77.7 % de los pacientes abandonaron en algún momento de su evolución el tratamiento. **Conclusiones:** En nuestra serie, los factores más frecuentes asociados a la resistencia completa a los AD fueron: La prolactina sérica inicial mayor a 1000 mg/dL, tumor invasor con invasión a los senos cavernosos de la hipófisis, componente heterogéneo sólido-quístico, el género masculino, el antecedente de abandono del tratamiento en algún momento de su evolución así mismo en el 34% se encontró un IMC superior a 30 kg/m.²

1. Datos del alumno (Autor)	1. Datos del alumno
Apellido Paterno: Apellido materno: Nombre Teléfono Universidad Facultad : Especialidad: No. de cuenta	Márquez López José Antonio 04455 2 7 7 6 6 5 6 1 Universidad Nacional Autónoma de México Medicina Endocrinología 509222484
2. Datos del asesor	2. Datos del asesor (es)
Apellido paterno: Apellido materno: Nombre (s)	Mercado Atri Moisés
3. Datos de la tesis	3. Datos de la Tesis
Título: No. de páginas Año:	“Características clínicas, bioquímicas y radiológicas de los prolactinomas resistentes a cabergolina”. 41 p. 2011

ANTECEDENTES:

Los prolactinomas son adenomas que se derivan de las células del lactotrofo en la glándula hipófisis y se caracterizan por hipersecreción de prolactina. A diferencia de otras hormonas de la hipófisis anterior, el control hipotalámico de la producción de la prolactina está mediado por la inhibición tónica de la dopamina (1) Típicamente los prolactinomas son lesiones benignas y se clasifican de acuerdo a su tamaño en microadenomas cuando tienen menos de 10 mm y macroadenomas más de 10 mm. Para la mayoría de los laboratorios clínicos, las concentraciones séricas normales son menores de 25 ng/ml en mujeres y 20 ng/ml en hombres (2) La prolactina no se produce exclusivamente en la hipófisis, puede ser producida fuera de la hipófisis (extrahipofisaria), incluyendo los folículos pilosos, tejido adiposo y células del sistema inmune (PRL-like) (2). La prolactina puede actuar como una hormona por la vía endocrina clásica, y como factor de crecimiento, neurotransmisor o inmunomodulador, por mecanismos autocrinos o paracrinos. Más de 300 acciones diferentes de la PRL han sido documentadas en animales vertebrados (3), que incluyen entre otras: desarrollo mamario e inicio de la lactancia en mamíferos, osmorregulación en peces, conductas de anidación en pájaros, crecimiento y metamorfosis en anfibios. Además, la PRL modula las funciones del sistema inmune (4).

La hiperprolactinemia puede ser causada por procesos fisiológicos, efectos farmacológicos y efectos patológicos. Las causas fisiológicas de la hiperprolactinemia incluyen el embarazo, el estrés físico y psicológico y la estimulación del pezón. Los medicamentos que estimulan los receptores de la dopamina en las células del lactotrofo (metoclopramida, fenotiazinas) y los que inhiben la liberación de la dopamina hipotalámica (inhibidores de la monoamino oxidasa, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptura de la serotonina), inducen hiperprolactinemia. En general, la hiperprolactinemia inducida por medicamentos rara vez es mayor de 100 ng/ml (5,6). La compresión del tallo hipofisario debido a la extensión supraselar de tumores como el craneofaringioma, meningioma, macroadenomas no funcionantes y traumatismos craneoencefálicos pueden comprimir la vía dopaminérgica y evitar el transporte de la dopamina hacia la hipófisis produciendo hiperprolactinemia (5,6). El hipotiroidismo puede causar

hiperprolactinemia debido al incremento de la síntesis de la TRH (hormona liberadora de tirotrópina) la cual es capaz de estimular la secreción de prolactina. Otras condiciones asociadas a hiperprolactinemia son la insuficiencia renal crónica y la cirrosis hepática debido a una reducción en el aclaramiento de la prolactina (7)

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LOS PROLACTINOMAS.

Los prolactinomas causan disfunción gonadal y sexual debido a la hiperprolactinemia. La hiperprolactinemia causa hipogonadismo hipogonadotrópico tanto en el hombre como en la mujer debido al efecto inhibitorio de la liberación hipotalámica de la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH). Los síntomas más frecuentes de la hiperprolactinemia en la mujer premenopáusica son la amenorrea, galactorrea y secundario al hipoestrogenismo, la osteoporosis. En los hombres, los síntomas más frecuentes son disminución de la libido, impotencia y pérdida de los caracteres sexuales secundarios y síntomas relacionados con la expansión del tumor, cefalea, alteraciones visuales e hipopituitarismo. La ginecomastia y la galactorrea son poco frecuentes en el hombre. En algunos casos, los prolactinomas son encontrados como incidentalomas (8,9).

Algunos microadenomas pueden producir hiperprolactinemia significativa. En forma frecuente, la concentración sérica de prolactina aumenta en proporción directa con el tamaño del adenoma, tumores menores de 1cm se asocian con valores de prolactina menores de 200 ng/ml, entre 1 a 2 cm entre 200 y 1000 ng/ml, mayores de 2 cm cursan con prolactinemias superiores a 1000 ng/ml (10). En algunos casos de macroprolactinomas, los niveles muy elevados de prolactina saturan los ensayos y dan cifras aparentemente bajas (20 a 200 ng/ml), que pueden confundir el macroprolactinoma con un macroadenoma no productor con compresión del tallo hipofisario. Este artefacto ("efecto hook") se produce por interferencia con el ensayo inmunoradiométrico para la prolactina y se resuelve mediante la dilución del suero a 1:100, nos permite evidenciar los verdaderos valores séricos de prolactina secretados por el tumor (11) Se recomienda excluir el "efecto hook" en todos los pacientes nuevos quienes tienen un gran adenoma con prolactinas normales o ligeramente elevados (12)

TRATAMIENTO DE LOS PROLACTINOMAS

Es el único tumor hipofisario que tiene como primera indicación el tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos.

El tratamiento de los prolactinomas está dirigido a: 1) reducción de las concentraciones de la prolactina y de sus consecuencias clínicas como la disfunción gonadal, infertilidad y osteoporosis. 2) reducción de la masa tumoral, con mejoría de los campos visuales e hipopituitarismo. 3) Conservación de la función hipofisaria residual. 4) Prevención del crecimiento de la masa tumoral 5) Mejoría de la calidad de vida. Las metas del tratamiento son similares en el micro como macroprolactinoma, aunque en el caso de los macroprolactinomas el mayor énfasis está dirigido al control del tamaño tumoral. (13)

En la actualidad la cabergolina es el agonista dopaminérgico preferido para el tratamiento de los prolactinomas. La cabergolina es un potente agonista de los receptores D2 de la dopamina, y en general el promedio de la dosis inicial es de 0.25 a 0.5 mg 2 veces por semana. En los microprolactinomas, la dosis promedio es de 0.5 mg/semana, y en los macroprolactinomas es de 1 mg/semana. Muchos estudios han demostrado la eficacia de la cabergolina en la normalización de las concentraciones de prolactina y la reducción del tamaño del tumor, especialmente en los microprolactinomas. La normalización de las concentraciones de la prolactina se logra en el 75 al 90% de los pacientes con micro o macroprolactinoma y un promedio en la reducción del volumen del tumor del 72 al 92% (17,18). En los pacientes con resistencia a agonistas dopaminérgicos la cabergolina ha demostrado ser más efectiva (15). La cabergolina se ha visto que tiene menos efectos colaterales que otros agonistas dopaminérgicos, así solo el 4% de los pacientes discontinúan el medicamento por los efectos colaterales (14,18)

Remisión y retiro del agonista dopaminérgico.

Después del retiro de la bromocriptina o quinagolide se produce recurrencia de la hiperprolactinemia en una proporción importante de los pacientes (14,23,24). En los últimos 10 a 15 años, se han publicado amplios índices de remisión después de retirar la cabergolina, varía de un 10 a un 70% (14) Colao et al evaluaron el retiro de la cabergolina (duración promedio de 36-48

meses) en 200 pacientes con hiperprolactinemia no tumoral (n=25), microprolactinomas (n=105) y macroprolactinoma (n=70) (23) La tasa de recurrencia de la hiperprolactinemia después de un periodo de seguimiento de 12 a 18 meses fue de 24% en la hiperprolactinemia no tumoral, 30% en los microprolactinomas, y 36% en los pacientes con macroprolactinoma. En este estudio, los criterios para el retiro de la cabergolina fueron: concentraciones normales de prolactina y la reducción del tamaño tumoral de más del 50% en la RMN. (14)

Resistencia a los agonistas dopaminérgicos. Existen varias definiciones, la más aceptada es de Molitch quien la define como la falta para lograr normoprolactinemia acompañada de una insuficiente reducción del tamaño del tumor (menos del 50%) (25) La resistencia a los agonistas dopaminérgicos difiere entre los diferentes agonistas, en macro y microprolactinomas y en prolactinomas tratados previamente. La resistencia con respecto a la normalización de las concentraciones de prolactina y la reducción del tumor puede observarse en el 25-50% de los pacientes que toman BRC y 5 al 15% de los que toman cabergolina (14,25). Las opciones de tratamiento de los pacientes con resistencia a agonistas dopaminérgicos es incrementar las dosis o cambiar a otro agonista, cirugía transesfenoidal o radioterapia (14,26,27).

Desventajas de aumentar la dosis de agonista dopaminérgico: Económicamente el uso de agonistas dopaminérgicos a largo plazo es costoso y desgraciadamente esto contribuye al abasto insuficiente en algunas instituciones de salud, situación que afecta negativamente la adherencia al tratamiento. Clínicamente el uso de agonistas dopaminérgicos a dosis altas plantea la posibilidad de complicaciones agudas como apoplejía tumoral y fístula de LCR; así como complicaciones crónicas tales como la valvulopatía, derrame pleural y fibrosis pulmonar, sin embargo estos efectos colaterales son poco frecuentes.

Tratamiento quirúrgico. La resección quirúrgica de los prolactinomas debe considerarse únicamente en aquellos casos en los que no exista respuesta al tratamiento médico, intolerancia al tratamiento o en caso de existir alguna urgencia como la apoplejía hipofisaria o alteraciones visuales de rápida progresión.

La tasa de éxito de la cirugía transesfenoidal difiere entre micro y macroprolactinomas. El éxito de la cirugía depende altamente de la experiencia del neurocirujano (19). Para los microadenomas la tasa de remisión con la cirugía inicial con normalización de la prolactina varía del 85 al 90% (20). Para los macroprolactinomas, la tasa de remisión quirúrgica con normoprolactinemia varía del 18 al 80% (21). Especialmente en los macroprolactinomas con extensión paraselar, la cirugía transesfenoidal sola no es curativa.

Una revisión por Guillan et al, combina los datos de 45 series (n=2137) de microprolactinomas y 39 series de macroprolactinoma (n=2226) con reporte inicial de remisión de 75 y 34% respectivamente (14). Sin embargo deberá tomarse en consideración que los índices de recurrencia después del tratamiento quirúrgico son elevados, siendo en algunas series del 18% para los microprolactinomas y de 23 % para los macroprolactinomas.

Radioterapia postoperatoria de los prolactinomas.

El papel de la radioterapia es limitado en el tratamiento de los prolactinomas. En muchos casos, la radioterapia está indicada después de una cirugía transesfenoidal no exitosa o rara vez después del tratamiento médico. En general es considerado un tratamiento de tercera línea después de falla del tratamiento médico y/o quirúrgico. En series de pacientes con cirugía transesfenoidal no exitosa, la radioterapia convencional fraccionada, normaliza las concentraciones de prolactina en aproximadamente el 34% (14). El hipopituitarismo puede ser inducido por ambos, la cirugía y la radioterapia, con un riesgo acumulado después de la radioterapia postoperatoria de aproximadamente 50% de 10 a 20 años (22).

Uso de análogos de somatostatina: La somatostatina es un péptido que se sintetiza y secreta en varios tejidos dentro y fuera del sistema nervioso central y que hormonalmente es considerado como el "inhibidor universal". El octreótido y el lanreótido son análogos de la somatostatina los cuales son de larga acción y tienen alta especificidad para los receptores de la somatostatina tipo-2 y 5.

Situaciones especiales: Una proporción mal definida de pacientes responden a la cabergolina con reducción del tamaño tumoral y restauración de la función gonadal y sin embargo, no logran normalizar sus niveles de PRL. En estos casos se debe sospechar la presencia de macroprolactinemia. La macroprolactinemia deriva de la presencia de autoanticuerpos anti PRL que producen una sobrestimación en los niveles de la hormona, dado que el complejo IgG-PRL tiene una depuración renal retrasada, aunque se trata de una PRL biológicamente inactiva. La presencia de macroprolactinemia debe ser considerada y diagnosticada en el escenario antes mencionado para evitar incrementos innecesarios en la dosis de cabergolina y más importante aún, para no catalogar al paciente como resistente al agonista dopaminérgico y someterlo a otras modalidades terapéuticas como la cirugía o la radioterapia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los prolactinomas resistentes a cabergolina constituyen un reto terapéutico, ya que habitualmente requieren de la combinación de varias estrategias terapéuticas para tener un control hormonal lo más adecuado posible. El manejo con terapias múltiples requiere intervenciones quirúrgicas, análogos de somatostatina y radioterapia lo cual incrementa la morbilidad y discapacidad de los pacientes. Por otra parte, debido a que no hay un consenso para su diagnóstico y tratamiento, es importante conocer las características clínicas bioquímicas y radiográficas para determinar los factores asociados con la resistencia a los agonistas dopaminérgicos.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- 1.- ¿Cuál es la frecuencia de resistencia a cabergolina en la clínica de prolactinomas del HE UMAE CMN S XXI registrados desde el 2008 hasta la fecha?
- 2.- ¿Cuáles son las características, clínicas, bioquímicas y radiográficas de los prolactinomas resistentes a cabergolina?

JUSTIFICACIÓN:

Los prolactinomas son los tumores funcionantes más frecuentes de la hipófisis, los agonistas dopaminérgicos son la principal opción terapéutica. La cabergolina puede normalizar la PRL y reducir el tamaño tumoral hasta en un 86 y 92% de los pacientes. El grupo de pacientes que no responde a la terapia son los verdaderamente resistentes cuyo tratamiento representa un reto para el endocrinólogo. Las definiciones de resistencia a los agonistas dopaminérgicos sigue siendo motivo de controversia. La resistencia a estos medicamentos se define como la falta de normalización de la prolactina y/o la insuficiente reducción del tumor (menos del 50%) después de 6 meses de tratamiento. La cirugía está reservada para pacientes con intolerancia y/o resistencia a los agonistas dopaminérgicos. El tratamiento multimodal con agonistas dopaminérgicos en el prequirúrgico, la cirugía desmasificadora y la radioterapia adyuvante, puede ser necesario en los prolactinomas gigantes o invasores, además se han propuesto otras alternativas terapéuticas como los análogos de la somatostatina y la temozolamida para tratar a los prolactinomas invasores o malignos.(7)

En estudios previos se ha reportado que la resistencia a los agonistas dopaminérgicos afecta hasta el 20% de los prolactinomas y es más frecuente en hombres en edad joven con tumores invasores. La conducta que se recomienda es incrementar la cabergolina a 3 mg o más por semana.

En estudios previos, no se ha reportado la prevalencia de resistentes totales a cabergolina ni de las características clínicas, bioquímicas y radiográficas de estos pacientes. Es importante determinar los aspectos previamente comentados en nuestros pacientes, ya que de esta manera podremos detectar los factores y comorbilidades asociadas con la resistencia a estos fármacos y poder determinar la mejor alternativa terapéutica.

En nuestro hospital, la clínica de Prolactinomas atiende actualmente a más de 200 pacientes con este diagnóstico en donde se les da un manejo integral. Debido al alto costo del manejo médico de los pacientes con resistencia al agonista dopaminérgico, el requerimiento de dosis altas por tiempo prolongado y los efectos colaterales valvulares, ensombrecen la adherencia y el éxito terapéutico.

Es necesario conocer la prevalencia y sus características clínicas y radiográficas de los pacientes que cursan con una resistencia total a agonistas dopaminérgicos antes de incrementar la dosis del medicamento, y más aun, antes de someter al paciente a tratamientos aun más agresivos, tales como la cirugía desmasificadora, la radioterapia ó inclusive quimioterapia.

Este estudio tiene la finalidad de determinar la prevalencia y las características clínicas bioquímicas y radiológicas de los pacientes con prolactinomas resistentes a cabergolina en nuestra población de pacientes con prolactinoma.

HIPÓTESIS

Al tratarse de un estudio descriptivo no requiere hipótesis.

OBJETIVOS:

Principales:

- 1.- Determinar la frecuencia de los prolactinomas resistentes a cabergolina en la serie de prolactinomas del HECMN S XXI.
- 2.-Conocer las características, clínicas, bioquímicas y radiográficas de los prolactinomas resistentes a cabergolina.

Secundarios:

- 1.-Describir las comorbilidades asociadas a los prolactinomas resistentes a cabergolina.
- 2.-Conocer los factores que se asocian a los prolactinomas resistentes a cabergolina.
- 3.-Describir las modalidades de tratamiento utilizadas en estos pacientes.

SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

1. Lugar donde se realizo el estudio

El estudio se llevo a cabo en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

2. Diseño de la Investigación.

Tipo de Estudio

Fue estudio observacional, transversal, descriptivo.

3. Diseño de la Muestra.

3.1 Población de estudio:

Se analizaron los expedientes de todos los pacientes de la clínica de prolactinoma del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN S.XXI, se seleccionaron los expedientes de los pacientes que después de 6 meses de tratamiento con cabergolina a una dosis \geq a 3 mg/semana no pudieron normalizar las concentraciones de prolactina o presentaron una insuficiente reducción del tumor (menor del 50%) a pesar del tratamiento.

3.2 Muestra:

3.3 Grupo de estudio: Pacientes con diagnóstico de prolactinoma en seguimiento de la Clínica de prolactinoma del Servicio de Endocrinología del HECMN S XXI.

3.4 Criterios de selección:

a) Criterios de inclusión para la muestra.

1. Tener expediente en la Clínica de prolactinoma del HECMN S XXI.

b) Criterios de eliminación.

1. No haberse encontrado el expediente clínico.

2. Haber perdido su registro como derechohabiente del IMSS

Procedimientos: Los expedientes de los pacientes que acuden actualmente a consulta de endocrinología con diagnóstico de prolactinoma fueron evaluados para determinar si cumplían criterios de inclusión. Después de seleccionarse, se revisó el expediente clínico y se llenaron las hojas de captura. Los datos fueron vertidos y analizados posteriormente en un programa estadístico para análisis posterior. Solamente el alumno y los asesores estaban encargados de la evaluación directa de los expedientes para evitar pérdida o sesgo de datos.

Tamaño de la muestra

Se analizaron los expedientes de todos los pacientes (209 pacientes) de la clínica de prolactinoma del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN S.XXI.

TIPOS DE VARIABLES

- **Nombre de la variable:** Edad al diagnóstico

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Continua.

Definición conceptual y operacional: Intervalo de tiempo comprendido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico.

Indicadores de medición: Años.

- **Nombre de la variable:** Edad al llegar a dosis máxima de cabergolina

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Continua.

Definición conceptual y operacional: Intervalo de tiempo comprendido desde el nacimiento hasta el momento en que se uso la dosis máxima de cabergolina.

Indicadores de medición: Años.

- **Nombre de la variable:** Sexo.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal Dicotómica.

Definición conceptual y operacional: Individuos de la misma especie que comparten características reproductivas comunes.

Indicadores de medición: Masculino /femenino.

- **Nombre de la variable:** Prolactina inicial. (3, 6 y 12 meses)

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Continua.

Definición conceptual y operacional: Concentración sérica de prolactina documentada durante la primera evaluación

Escala de medición: ng/ mL.

- **Nombre de la variable:** Volumen tumoral inicial.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Continua

Definición conceptual y operacional: Espacio que ocupa inicialmente el tumor calculado según la fórmula de Di Chiro Nelson: $((\text{Diametro Cefalocaudal} \times \text{Transversal} \times \text{Anteroposterior} \times 0.52)$

Indicadores de medición: milímetros cúbicos. mm^3

- **Nombre de la variable:** Tratamiento inicial con agonista dopaminérgico.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal Dicotómica.

Definición conceptual y operacional: Tipo de agonista dopaminérgico usado inicialmente.

Indicadores de medición: Bromocriptina/ Cabergolina.

- **Nombre de la variable:** Abandono de tratamiento.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal.

Definición conceptual y operacional: Es la interrupción del tratamiento establecido por parte del paciente.

Indicadores de medición: Si /No.

- **Nombre de la variable:** Hiperprolactinemia

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal.

Definición conceptual y operacional: Concentración sérica de Prolactina mayor a 25 ng/mL en mujeres y mayor de 20 ng/mL en hombres.

Indicadores de medición: Si /No.

Nombre de la variable: Peso /sobrepeso y obesidad

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal.

Definición conceptual y operacional: Es aquel individuo con un índice de masa corporal (IMC) entre 18 y 24.99 kg/m², 25 y 29.99 kg/m², mayor a 30 kg/m² respectivamente.

Indicadores de medición: Sí / No.

. **Nombre de la variable:** Glucemia sérica

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Continua.

Definición conceptual y operacional: Cantidad de glucosa en una muestra de sangre del paciente.

Indicadores de medición: mg/dL.

- **Nombre de la variable:** Colesterol total

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Continua.

Definición conceptual y operacional: Es un esteroide constituido por cuatro anillos carboxilos, cuya estructura más importante es el ciclopentanoperhidrofenantreno.

Indicadores de medición: mg/dL.

- **Nombre de la variable:** Colesterol HDL

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Continua.

Definición conceptual y operacional: Es el colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad.

Indicadores de medición: mg/dL.

- **Nombre de la variable:** Hipertrigliceridemia

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Definición conceptual y operacional: Concentración sérica mayor o igual a 150 mg/dL.

Indicadores de medición: si/no

- **Nombre de la variable:** Amenorrea.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal.

Definición conceptual y operacional: Ausencia de ciclos menstruales por más de 90 días.

Indicadores de medición: Sí / No.

- **Nombre de la variable:** Cefalea.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal.

Definición conceptual y operacional: Sensación dolorosa en la cabeza.

Indicadores de medición: Sí / No.

- **Nombre de la variable:** Galactorrea.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal.

Definición conceptual y operacional: Secreción lechosa a través de la glándula mamaria no relacionada con la lactancia.

Indicadores de medición: Sí / No.

- **Nombre de la variable:** Déficit visual.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal.

Definición conceptual y operacional: Pérdida del campo visual evaluada por campimetría.

Indicadores de medición: Sí / No.

Nombre de la variable: Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal.

Definición conceptual y operacional: Condición patológica manifestada por glucemia de ayuno mayor a 126 mg/dL o a las 2 horas postpandrial mayor de 200 mg/dL.

Indicadores de medición: Sí / No.

- **Nombre de la variable:** Hipertensión arterial sistémica.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal.

Definición conceptual y operacional: Condición manifestada con una P.A. >140 mm de Hg (sistólica), y/o >90 mm de Hg (diastólica) en el examen de la detección (promedio de dos tomas de P.A.).

Indicadores de medición: Sí / No.

- **Nombre de la variable:** Síndrome metabólico.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal.

Definición conceptual y operacional: Diversas manifestaciones y entidades con una característica común: resistencia a la insulina. Según los criterios del ATP III.

Indicadores de medición: Sí / No.

- **Nombre de la variable:** Glucosa de ayuno alterada.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal.

Definición conceptual y operacional: Es un glucemia en ayunas mayor de 100 mg/dL pero 126 mg/dL.

Indicadores de medición: Sí / No.

- **Nombre de la variable:** Disminución de la libido.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal.

Definición conceptual y operacional: Disminución del deseo sexual.

Indicadores de medición: Sí / No.

- **Nombre de la variable:** Disfunción eréctil.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal.

Definición conceptual y operacional: Incapacidad para mantener una erección adecuada durante el tiempo que dure la relación sexual.

Indicadores de medición: Sí / No.

- **Nombre de la variable:** Macroprolactinoma y microprolactinoma

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Definición conceptual y operacional: Tumor hipofisiario productor de PRL mayor de un cm.y menor de un cm respectivamente

Indicadores de medición: Si / No

- **Nombre de la variable:** Cirugía desmasificadora

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Definición conceptual y operacional: Es el uso de cirugía cuya finalidad es disminuir el tamaño tumoral.

Indicadores de medición: Si / No

- **Nombre de la variable:** Radioterapia.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal Dicotómica.

Definición conceptual y operacional: Es el uso de la radiación ionizante con fines terapéuticos.

Indicadores de medición: Si/ No.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO Y FACTIBILIDAD:

Se obtuvo la información de los expedientes localizados en el archivo clínico de este hospital así como de los estudios de imagen localizados en el archivo radiológico de cada paciente. No se solicitó apoyo económico para realizar este estudio.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Debido a que se trató de un estudio transversal en una serie de casos, se consideró un estudio sin riesgo para los pacientes.

Difusión de los Resultados

El proyecto fue utilizado para la formación de recursos humanos (Post-grado para la especialización en Endocrinología) los resultados se publicaron en forma de tesis.

RESULTADOS:

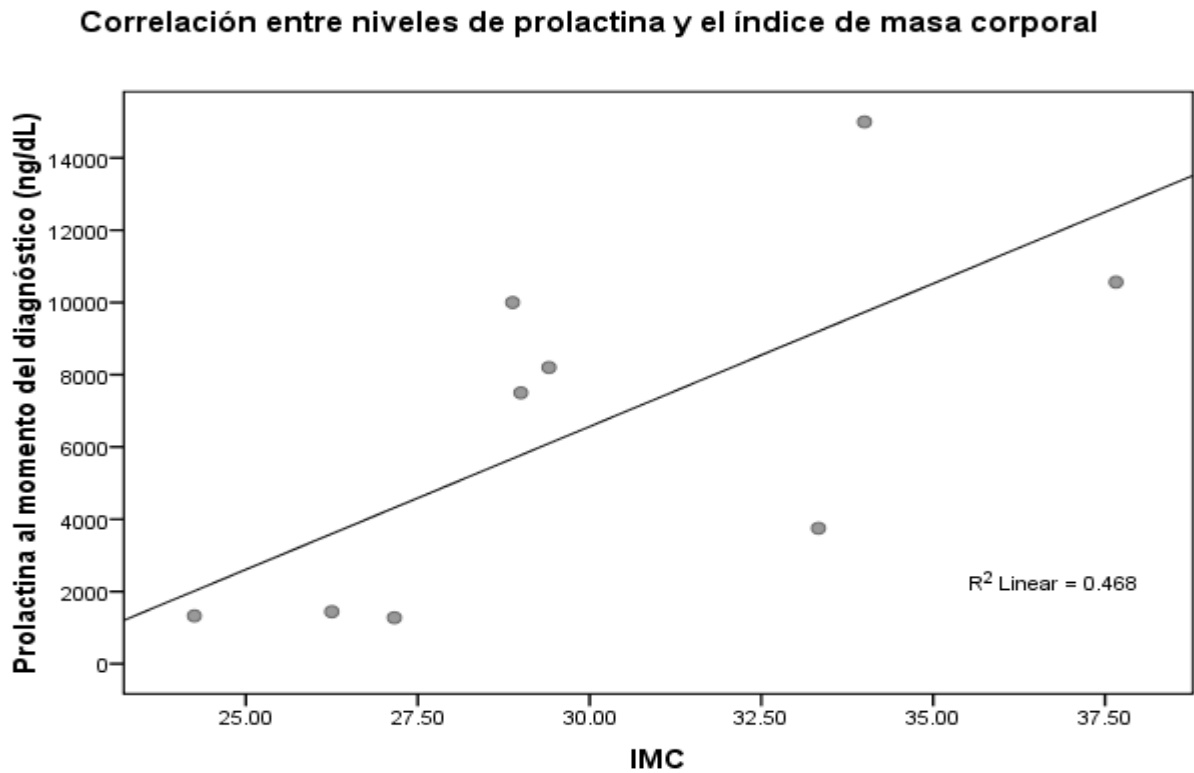
De nuestra serie de 209 pacientes con prolactinoma 9 pacientes cumplieron los criterios de resistencia completa a cabergolina de acuerdo a nuestros criterios: Imposibilidad para lograr normalizar las concentraciones de PRL y reducir el volumen tumoral en por lo menos el 50% después de 12 meses de tratamiento con cabergolina a una dosis \geq a 3 mg/ semana. La prevalencia de resistencia completa a cabergolina en nuestra serie es de 4.3%.

Las características iniciales de los pacientes se muestran en la tabla 1. La edad al momento del diagnóstico fue de 28.7 años (9 a 35) el 78% fue del género masculino. Cuatro de los pacientes fueron diagnosticados dentro del primer mes del inicio de los síntomas (44.4%), dos pacientes tuvieron un retraso diagnóstico de 1-3 meses (22.2%) y los otros tres pacientes (33.4%) tardaron más de dos años en ser diagnosticados, lo cual muestra la variabilidad en la presentación del cuadro clínico.

Todos los casos presentaron tumores invasores al momento del diagnóstico con una mediana de volumen tumoral de 54 900 mm³ (1121 hasta 158 522 mm³) y una mediana de prolactina de 7500 ng/mL (1275 a 15000 ng/mL). La invasión al seno cavernoso lo presentaron el 100 % de los pacientes.

De las características antropométricas, la mediana de peso fue 73.80 Kg (63- 88), la mediana del IMC fue 29 Kg/m² (24-38). De estos 9 pacientes, solo 1 paciente tenía IMC normal, 5 pacientes tenían sobrepeso y 3 pacientes obesidad. Encontramos una correlación positiva entre la PRL al momento del diagnóstico y el IMC (R= 0.78, p= 0.013). Los pacientes con mayor nivel de prolactina fueron los que tuvieron mayor IMC (figura 1).

Figura1: Gráfica de la correlación PRL-IM



Correlación positiva entre el valor de prolactina al momento del diagnóstico y el IMC ($R= 0.78$, $p= 0.013$). Los pacientes con mayor nivel de prolactina fueron los que tuvieron mayor IMC.

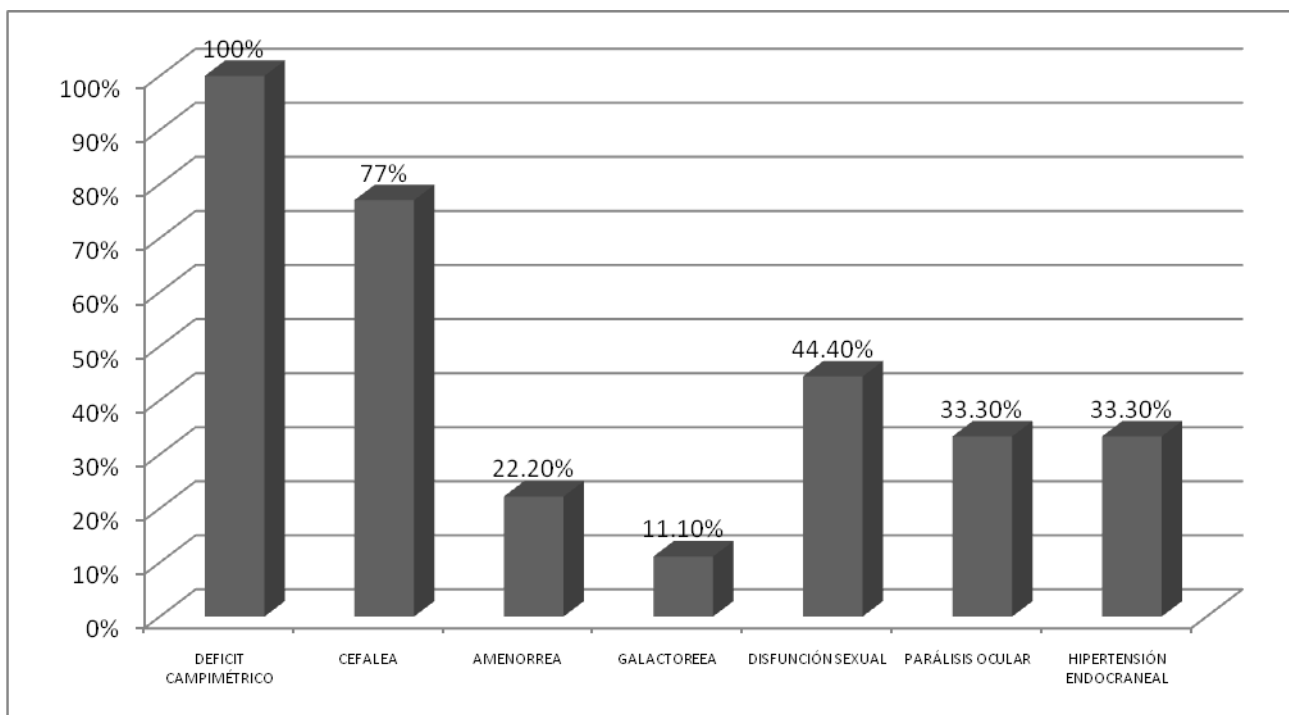
De las características bioquímicas encontramos una mediana para la glucemia de 91mg/dL (66 a 103); mediana de colesterol total 214 mg/dL (156-269); mediana de colesterol LDL de 121 mg/dL (98-195); mediana de colesterol HDL de 37mg/dL (27-51); mediana de triglicéridos de 213 mg/dL (104-329); mediana de ácido úrico de 7.70 mg/dL (5.1- 9.1). El síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de la ATPIII se observó en el 44.4 % (figura 2)

Tabla 1.-Características generales de los casos con prolactinomas resistentes a Cabergolina

Nº	Edad al Dx (años)	Género	Tx inicial	Invasión al seno cavernoso	PRL basal inicial	Volumen tumoral inicial	Evolución (años)	Abandono previo del Tx
1	21	F	BEC	SI	3750	63440	7	NO
2	46	F	BEC	SI	10563	20420	10	SI
3	9	M	BEC	SI	10000	158522	4	SI
4	23	M	BEC	SI	7500	54900	6	SI
5	25	M	CBG	SI	8200	28802	4	SI
6	30	M	BEC	SI	1440	97930	4	SI
7	35	M	BEC	SI	1325	2116	11	SI
8	35	M	CBG	SI	15000	141960	5	NO
9	35	M	BEC	SI	1275	1121	10	SI

Al momento del diagnóstico el déficit campimétrico y la cefalea fueron los datos clínicos más frecuentes 100 y 78.7% respectivamente (fig 2).

Figura 1. Manifestaciones iniciales de los pacientes con prolactinomas resistentes a cabergolina

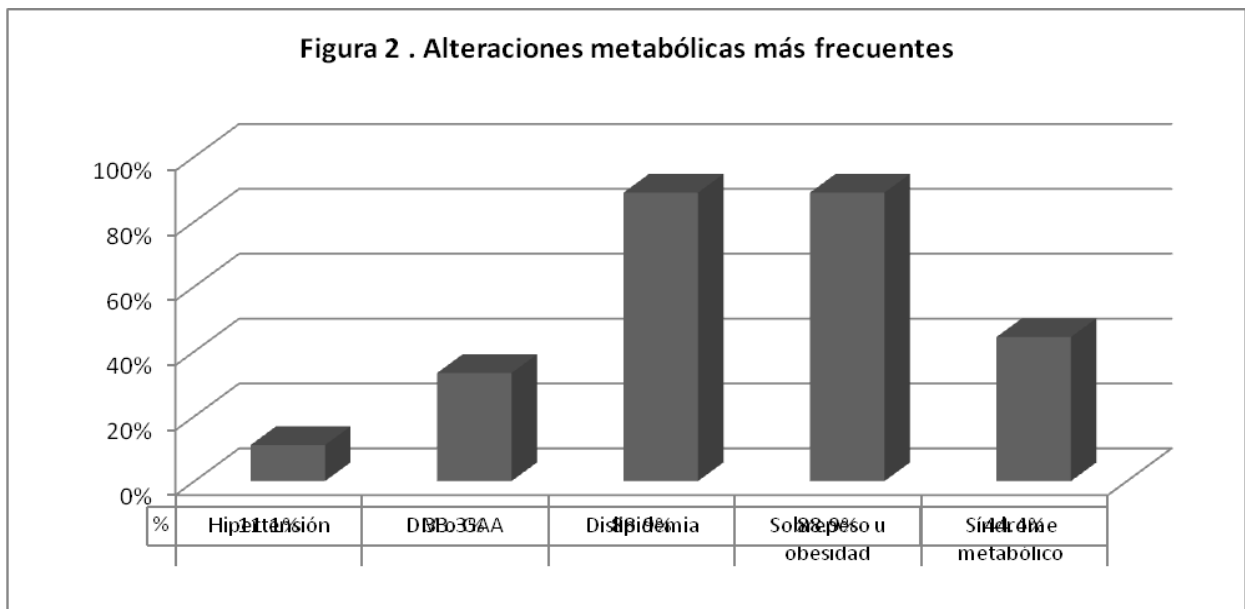


Las deficiencias hormonales posteriores al uso de dosis máxima de cabergolina y/o cirugía desmasificadora las deficiencias más frecuentes fueron el hipotiroidismo y el hipogonadismo, ya

que se presentaron en 9 pacientes (100%); el hipocortisolismo se presentó en 7 pacientes (77.8%), La determinación de IGF- 1 se les determinó inicialmente solo en 5 pacientes, encontrando hiposomatotropismo en todos ellos. El panhipopituitarismo (deficiencia de 2 ejes) se encontró en los 9 pacientes después del uso de dosis máxima de cabergolina y/o cirugía desmasificadora.

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DE LOS PACIENTES CON RESISTENCIA A CABERGOLINA

Nº Paciente	IMC Kg/m ²	Glucosa mg/dL	Colesterol Total mg/dL	Colesterol LDL mg/dL	Colesterol HDL mg/dL	TRIGLICERIDOS mg/ dL
1	33	96	249	167	43	195
2	38	103	221	126	34	153
3	29	101	209	110	33	329
4	29	85	214	121	47	230
5	29	102	254	174	37	213
6	26	89	156	108	27	104
7	24	66	204	118	38	223
8	34	79	179	98	51	148
9	27	91	269	195	28	228



DM2: diabetes mellitus 2. GAA: glucosa alterada en ayuno, síndrome metabólico (según los criterios del ATP III)

La bromocriptina fue el tratamiento inicial en el 77.7%, posteriormente se cambió a cabergolina con dosis progresivas. El 78 % de los pacientes abandonaron en algún momento de su evolución el tratamiento con el agonista dopaminérgico por diversas situaciones (problemas familiares, económicos, cambio de adscripción).

Al momento del inicio del tratamiento con cabergolina con las de dosis de ≥ 3 mg/ semana de la mediana de seguimiento de la enfermedad fue de 6 años con rangos de 4 a 11 años. La mediana de volumen tumoral fue de 12 450 mm³ con rangos de 1684 hasta 156 832 mm³ y la mediana en el nivel de prolactina fue de 1400 ng/mL con rangos de 450 a 10 000 ng/mL. La respuesta al tratamiento en relación a los niveles séricos de prolactina y del volumen tumoral se resume en la tabla 3.

A los 3 meses de iniciada la cabergolina a ≥ 3 mg/ semana la mediana de volumen tumoral fue de 10 221 mm³ con rangos de 1684 hasta 156832 mm³ y la mediana en el nivel de prolactina fue de 960 ng/mL con rangos de 42 a 11470 ng/mL.

A los 6 meses con las dosis de cabergolina ≥ 3 mg/ semana la mediana de volumen tumoral fue de 10 221 mm³ con rangos de 1488 hasta 156 832 mm³ y la mediana en el nivel de prolactina fue de 597 ng/mL con rangos de 36 a 10 000 ng/mL.

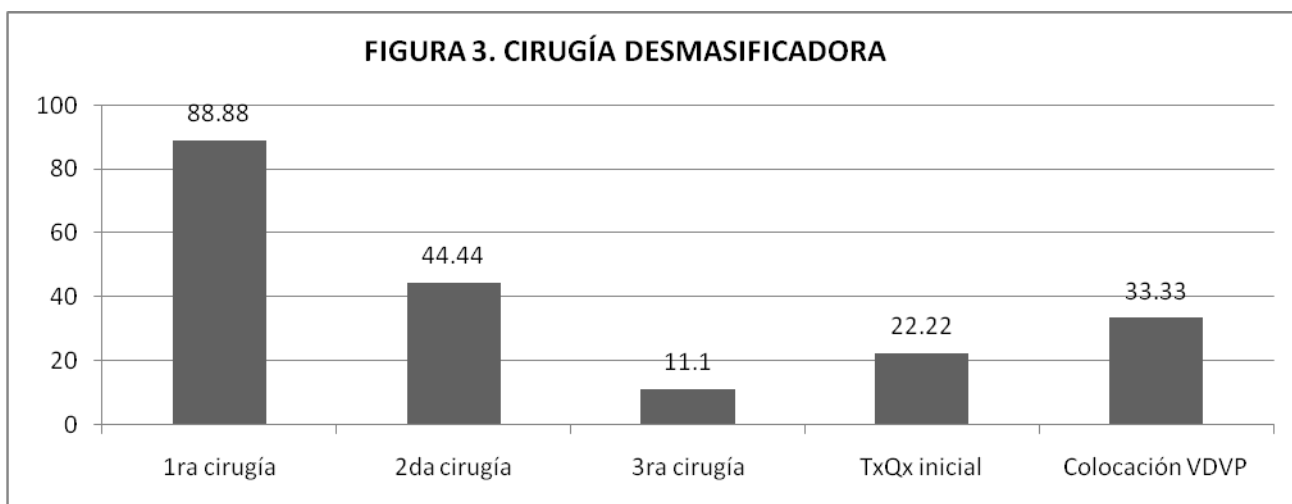
A los 12 meses de seguimiento con las dosis de cabergolina ≥ 3 mg/ semana la mediana de volumen tumoral fue de 6 446 mm³ con rangos de 1458 hasta 109 474 mm³ y la mediana en el nivel de prolactina fue de 271 ng/mL con rangos de 31 a 9017 ng/mL.

Ocho de los nueve pacientes requirieron des-masificación quirúrgica del tumor en algún momento de su evolución (Figura 3). Solo un paciente con resistencia a agonista dopaminérgico recibió 27 sesiones de radioterapia convencional.

Tabla 3.-Respuesta al tratamiento con dosis ≥ 3 mg de cabergolina

Nº	Al llegar a la dosis máxima		A los 3 meses		A los 6 meses		A los 12 meses		Cx	RxT
	PRL ng/ml	Volumen tumoral (mm3)	PRL ng/ml	Volumen tumoral (mm3)	PRL ng/ml	Volumen tumoral (mm3)	PRL ng/ml	Volumen tumoral (mm3)		
1	1100	3200	283	3143	211	3143	113	1493	SI	NO
2	8800	15500	8639	14196	9278	14196	ND	ND	SI	NO
3	10000	156832	10000	156832	10000	156832	9017	109474	SI	SI
4	1000	12450	960	10221	240	10221	133	10221	SI	NO
5	1400	20600	11470	19634	2350	34070	1631	7630	SI	NO
6	1650	65550	1585	64350	1562	64350	85	11065	SI	NO
7	1250	2116	420	2116	190	2116	410	1918	SI	NO
8	2500	6781	956	6781	597	6781	590	5262	SI	NO
9	450	1684	42	1684	36	1488	31	1458	NO	NO

El volumen del tumor se calculó con la fórmula de Di Chiro-Nelson (Diámetro anteroposterior x transversal x cefalocaudal x 3.1416/ 6) Cx. Cirugía, RxT. Radioterapia.



En cuanto a los efectos adversos asociados al uso de dosis elevadas de cabergolina fueron muy poco frecuentes, náusea y cefalea intensa se presentó en un solo paciente.

Ninguna paciente tuvo terapia de reemplazo hormonal con estrógenos y en 6 de 7 pacientes varones se indicó la sustitución gonadal con testosterona.

En cuanto a la terapia coadyuvante a la resistencia a la cabergolina, se indicó análogos de la somatostatina en 5 pacientes (55.6%), mientras que la radioterapia convencional se administró solamente en un paciente (11.1%).

Tabla 4. Factores más frecuentes asociados a la resistencia completa a cabergolina

Factores asociados a resistencia a cabergolina	%
PRL inicial > 1000 ng/dl	100
Invasión al seno cavernoso	100
Volumen tumoral Inicial > 10000 mm ³	78
Tumor quístico	78
Género masculino	78
Abandono del tratamiento en algún momento de su evolución	78
IMC > 30 kg/m ²	33

En la tabla 4, resaltamos las características más frecuentes en los 9 pacientes con resistencia completa a cabergolina. La prolactina sérica inicial mayor a 1000 mg/dL, tumor invasor con invasión a los senos cavernosos de la hipófisis, componente heterogéneo sólido-quístico, el género masculino, el antecedente de abandono del tratamiento en algún momento de su evolución así mismo en el 34% se encontró un IMC superior a 30 kg/m².

Discusión:

Los agonistas dopaminérgicos (AD) son los medicamentos de elección para el tratamiento inicial de los pacientes con prolactinoma ya que tienen una eficacia superior a la cirugía. Sin embargo algunos pacientes con prolactinoma no toleran las dosis necesarias para normalizar los niveles de prolactina y otros no responden satisfactoriamente incluso a dosis más altas de las habituales porque presentan resistencia farmacológica.

El objetivo del tratamiento con estos fármacos es reducir los niveles plasmáticos de prolactina y el tamaño tumoral. Se han propuesto numerosas definiciones de resistencia terapéutica a los AD. Algunos autores consideran que los pacientes son resistentes al tratamiento cuando los niveles de prolactina no se normalizan, otros cuando los niveles no se reducen al menos 50% o hasta un punto que permitan la ovulación. Del mismo modo, para evaluar la reducción en el tamaño tumoral se toman valores arbitrarios (80%, 75%, 50%, 25%, etc.). Nosotros, definimos, la resistencia total al tratamiento con cabergolina como la falla para alcanzar niveles de prolactina normales y para disminuir al menos 50% el tamaño tumoral después de 12 meses de tratamiento con una dosis ≥ 3 mg/semana.

Los pacientes que inicialmente responden al tratamiento con un AD y que con el tiempo se vuelven resistentes es poco frecuente. Cuando esto ocurre se debe sospechar una falta de adherencia más que resistencia. Para evitar la aparición de los efectos adversos siempre se debe comenzar con la menor dosis e incrementarla gradualmente. Si por algún motivo un sujeto abandona el tratamiento se debe reiniciar a una dosis menor y paulatinamente alcanzar la dosis que recibía al momento de la suspensión. En nuestros pacientes el 78% abandonaron su tratamiento en algún momento de su evolución pudiendo ser un factor que podría predisponer a resistencia. Hay casos de resistencia informados en la literatura médica que se presentaron en pacientes que recibieron en forma concomitante antibióticos (ej. macrólidos), tratamiento hormonal ó antipsicóticos (antagonistas dopaminérgicos), en nuestros pacientes ninguno recibió estos medicamentos. Se sabe que los estrógenos contrarrestan el efecto de los agonistas dopaminérgicos al estimular la transcripción del gen de prolactina, disminuir el número de receptores D_2 en la superficie de las células lactotropas

y tumorales de la hipófisis, bloquean la apoptosis celular y antagonizan la estimulación dopaminérgica de las enzimas lisosómicas. Los altos niveles de estrógenos que aparecen durante el embarazo pueden inducir crecimientos tumorales en pacientes con prolactinomas no tratados. Cuando se administran en forma exógena a mujeres con prolactinomas los estrógenos no causan crecimiento tumoral, si bien existen casos individuales en donde se informa que este fenómeno es posible. Algunos estudios han mostrado que los anticonceptivos orales aumentaban los niveles de prolactina un 12% a 30% en las mujeres con prolactinoma tratadas con agonistas dopaminérgicos. En otro estudio, en pacientes con prolactinoma que recibieron tratamiento hormonal sustitutivo (posmenopáusicas, ooforectomizadas) no se detectaron cambios en los niveles de prolactina. Las dos pacientes mujeres de nuestra serie, no recibieron terapia estrogénica.

Llama la atención que el 33 % de nuestros pacientes tiene un IMC > de 30%. Se ha encontrado una asociación de obesidad y macroprolactinoma, de hecho en algunos estudios experimentales se ha encontrado que una reducción de los D2R produce un comportamiento obsesivo acompañado de obesidad severa. Nosotros encontramos una correlación de 0.78 de los niveles de prolactina con el IMC.

La prolactina tiene efectos pleiotrópicos en varios órganos y tejidos, incluyendo el adiposo. Recientemente se ha observado un incremento ponderal asociada con los estados de hiperprolactinemia tumoral y de hecho, algunos autores han comentado que el normalizar los niveles de prolactina evita y revierte la ganancia de peso, la cual es principalmente a expensas de tejido graso. Es conocido el hecho de que los medicamentos que interrumpen el tono dopaminérgico incrementan el apetito y provocan ganancia ponderal, situación que ocurre frecuentemente con antipsicóticos. Doknic en el 2002 estudio a 23 pacientes con prolactinoma, de los cuales 11 eran mujeres y 12 fueron hombres; de los cuales 15 tenían un macroprolactinoma y en 8 se documentó microprolactinoma encontrando que al disminuir la hiperprolactinemia favorece la pérdida ponderal, siendo más notorio este efecto en hombres que en mujeres. Entre los mecanismos por los que la hiperprolactinemia tumoral favorece la ganancia de peso son: 1)

Estimula la lipogénesis, 2) Reduce el tono dopaminérgico a nivel de SNC, 3) Interrumpe la actividad circadiana de las hormonas y regulan el gasto energético a nivel hipotalámico.

No se sabe la causa por la cual los prolactinomas presentan resistencia farmacológica a los agonistas dopaminérgicos. Entre los mecanismos implicados en la resistencia se pueden mencionar: la disminución en la absorción gastrointestinal del AD, la reducción en el número y en la afinidad de los receptores D_2 a nivel de las células tumorales y alteraciones en la señalización intracelular después de la interacción agonista-receptor. En muestras histológicas de prolactinomas resistentes a la bromocriptina se comprobó que las células tumorales presentaban sólo el 10% de los receptores de membrana D_2 en comparación con las células tumorales sensibles a bromocriptina. Estos pocos receptores no tenían alterada la afinidad por el fármaco. Se demostró, además, que el número de proteínas G acopladas al receptor D_2 estaba reducida y por lo tanto la actividad de la enzima adenilciclase estaba inhibida en las células tumorales, lo que generaba resistencia al fármaco. Otros estudios han mostrado que los tumores resistentes tienen disminuida hasta 4 veces la expresión del RNAm del receptor dopaminérgico D_2 .

Otros factores que se han encontrado asociados a la resistencia a los AD son la edad de presentación joven, macroprolactinomas invasores de aspecto heterogéneo: sólido-quístico, con invasión al seno cavernoso y sexo masculino

Las opciones terapéuticas en los pacientes resistentes, representan un gran reto. En nuestra serie son pacientes con un tiempo de evolución prolongado, tratados previamente con BRC, el incremento de las dosis de cabergolina a ≥ 3 mg/sem después de 12 meses confirma la resistencia al mismo. El mayor incremento de la dosis de cabergolina, la cirugía, la radioterapia así como el recurrir a otros tratamientos de carácter experimental como los análogos de la somatostatina, moduladores selectivos del receptor de estrógenos, temozolamida entre otros, se deberá valorar tanto el riesgo como el beneficio en estos pacientes.

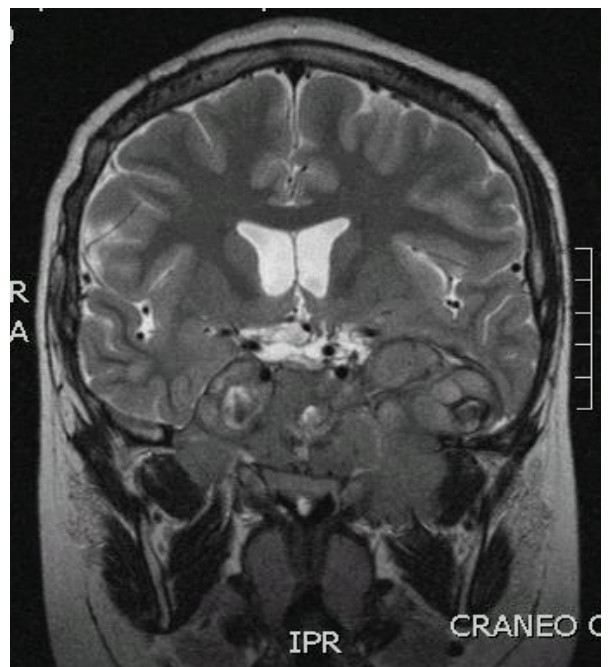
Conclusiones

La resistencia total a los agonistas dopaminérgicos es rara con una prevalencia del 3.4 % en nuestra serie. Se sabe que en las células de los prolactinomas resistentes se expresan menor número de receptores de membrana y hay alteraciones en los mecanismos de señalización intracelular. En nuestra serie, los factores más frecuentes asociados a la resistencia completa a los AD fueron: género masculino, adulto joven, concentraciones de PRL elevadas, macroprolactinoma invasor, antecedente de falta de adherencia al tratamiento en algún momento de su evolución y obesidad (IMC >30).

El tratamiento de los pacientes con resistencia total a los AD representa un reto terapéutico. El tiempo de evolución de la enfermedad, la asociación de complicaciones valvulares con dosis mayores de cabergolina, la cirugía o radioterapia generan un elevado costo económico y social en estos pacientes.

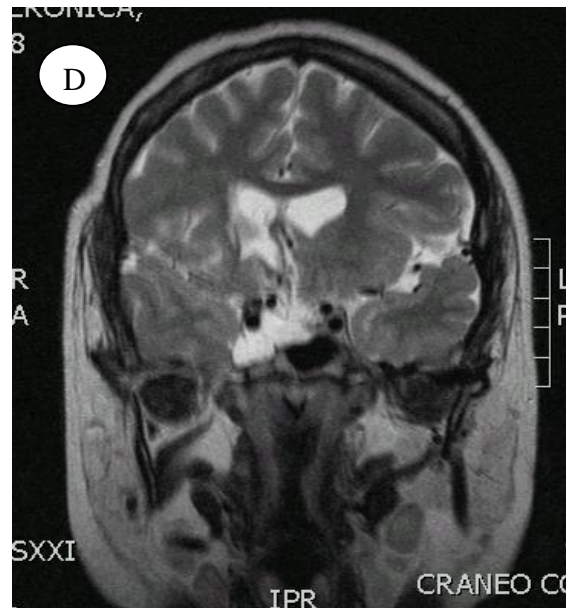
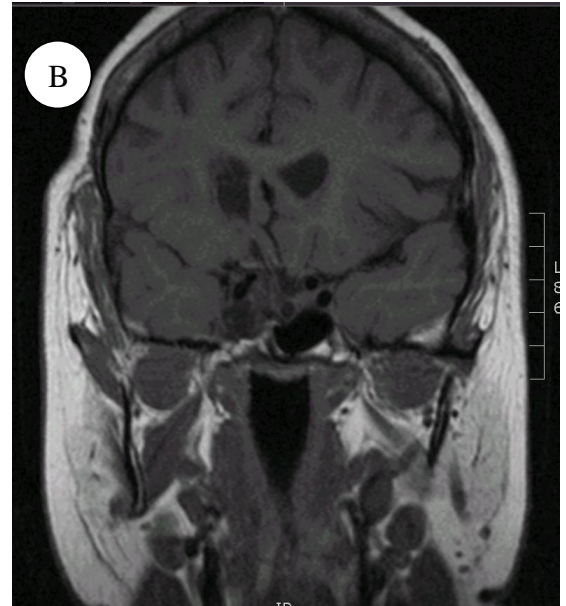
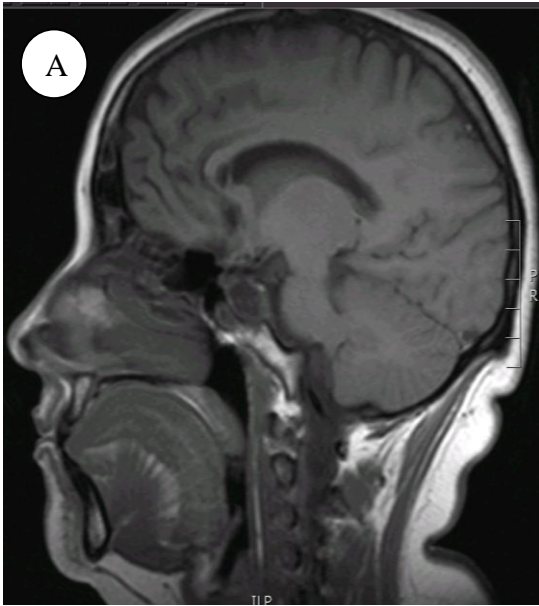
IMÁGENES

CASO (GSJC)



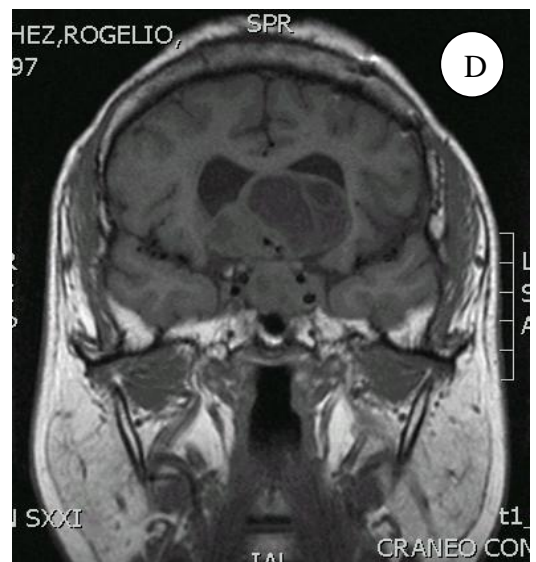
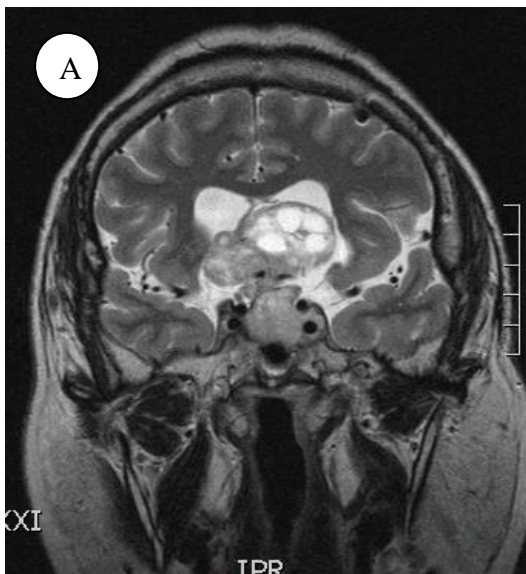
RMN con gadolinio, corte sagital T1 y coronal T2. Cambios postquirúrgicos por trepanación occipital derecha para colocación de derivación ventriculoperitoneal. Gran remanente tumoral hipofisario, mide aproximadamente 36x68x86 mm, heterogéneo sólido-quístico extensión paraselar bilateral, ocupa región esfenoidal, fosa sub e infratemporal izquierda.

CASO (GPV)



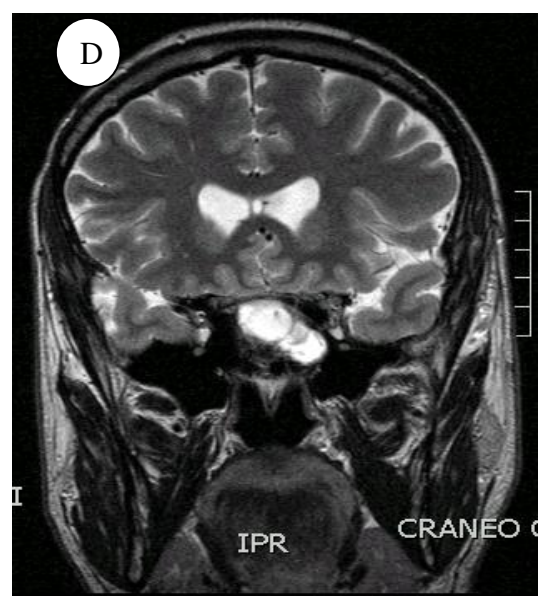
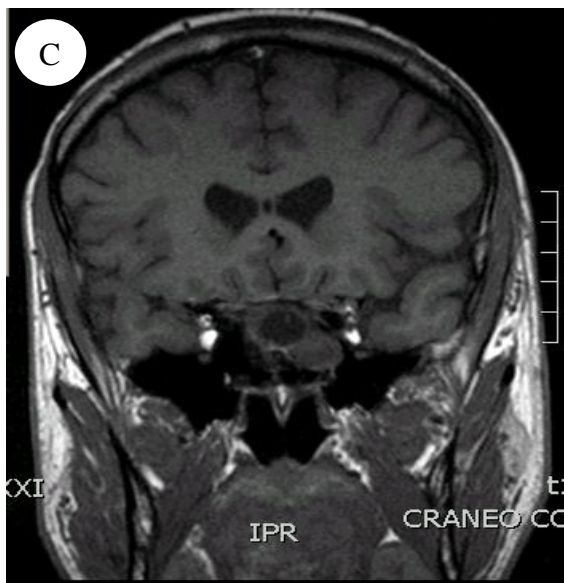
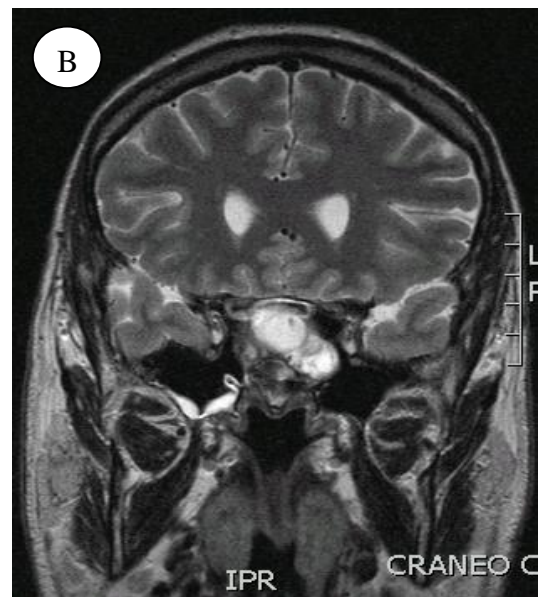
RMN con gadolinio. A y B corte sagital y coronal en T1 cambios postquirúrgicos. Tumor heterogéneo (sólido-quístico) de 17x13x13 mm que invade y desplaza seno cavernoso derecho, distorsionando la anatomía normal de la región selar leve tracción del asta ventricular adyacente.

CASO (PSR)



RMN con gadolinio. A y B corte coronal en T1 y T2 cambios postquirúrgicos de craneotomía frontal gran remanente tumoral heterogéneo (sólido-quístico) que desplaza el piso del tercer ventrículo y el parénquima frontobasal, mide 45x55 mm. C y D un año después del tratamiento.

CASO (GPFX)



RMN con gadolinio. corte coronal: imágenes A (T1) y B (T2), cambios postquirúrgicos, remanente tumoral heterogéneo quístico-sólido de 21x22 mm retracción caudal del tallo y quiasma óptico. imágenes C y D, en T1 y T2 respectivamente, un año después del tratamiento.

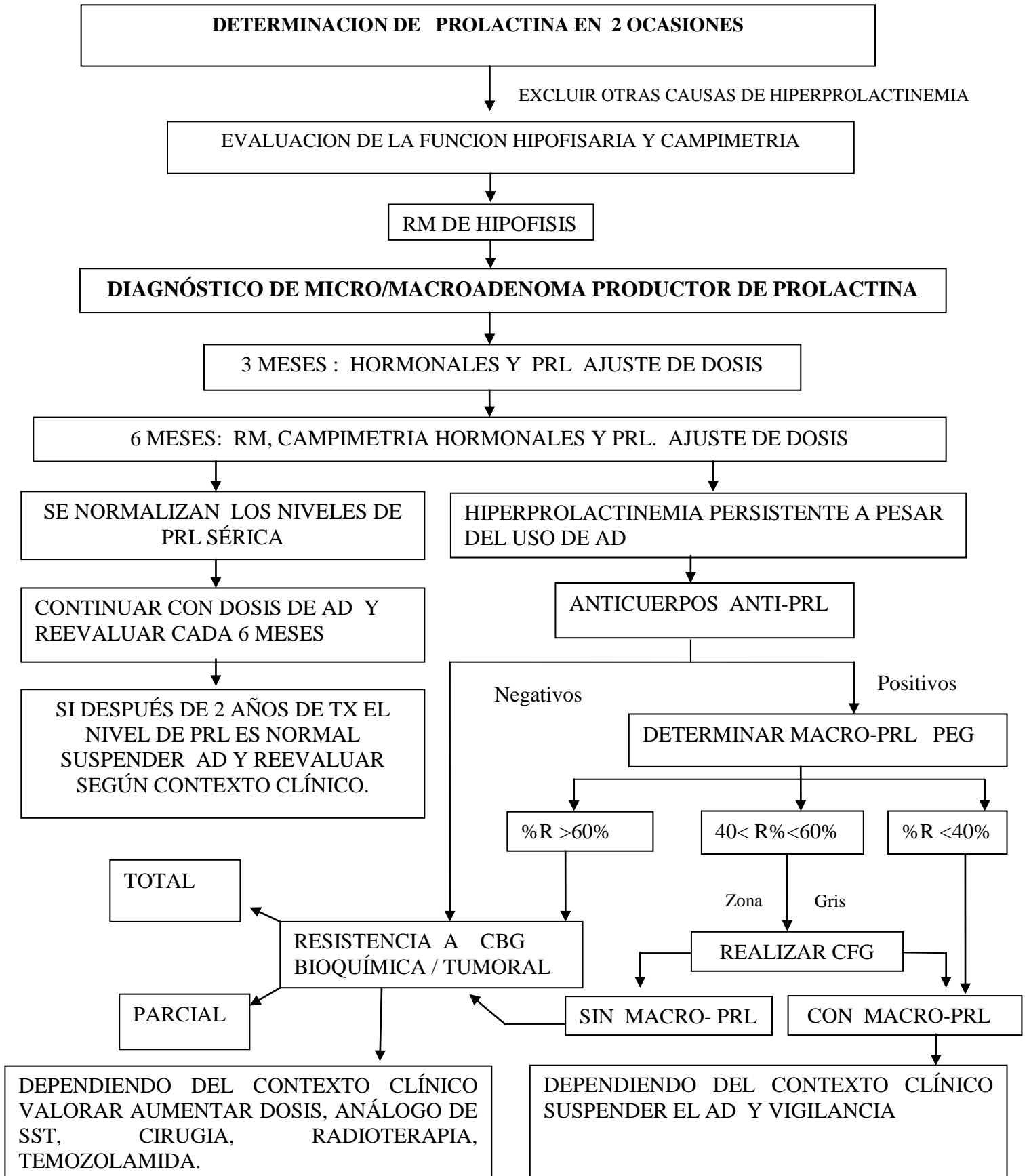
BIBLIOGRAFÍA:

1. Ben JN, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev* 2001;22:724-63
2. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65(2):265–73.
3. De Vlaming VL. Actions of prolactin among the vertebrates. In: *Hormones and Evolution*. New York: Barrington EJW, 1979: 561 – 642.
4. Matera L. Action of pituitary and lymphocyte prolactin *Neuroimmunomodulation* 1997; 4: 171 –180.
5. Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med* 2003;349(21):2035–41.
6. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc* 2005;80(8):1050–7.
7. Melmed, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:273-288
8. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A, Hyperprolactinemia and Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008;37:67-99
9. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, et al. Incidental finding on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* 2007;357:1821-28
10. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest* 2008;31:436-444.
11. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med* 2010;362:1219-1226
12. Barkan AL, Chandler WF. Giant pituitary prolactinoma with falsely low serum PRL: the pitfall of the “high-dose hook effect”: Case report. *Neurosurgery* 1998;42: 913–5.
13. Colao A. The prolactinoma. *Best Pract & Res Clin Endocrinol & Metab* 2009; 23:575-596

14. Guillan MP, Molich ME, Lombardi G, Colao A. Advance in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006;27:485-534
15. Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, Cadwell B, Chang RJ et al. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:698-705
16. Molich ME. Medical treatment of prolactinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:143-69
17. Colao A, di Sarno A, Pivonello R, di Somma C, Lombardi G. Dopamine receptor agonist for treating prolactinomas. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:787-800
18. Verhelst J, Abs R, Maiter D et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2518-22
19. Barker FG, Klibanski A, Swearingen B. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996-2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4709-19
20. Mortini P, Losa M, Barzaghi R, Boari N, Giovanelli M. Results of transsphenoidal surgery in a large series of patients with pituitary adenoma. *Neurosurgery*. 2005;56(6):1222-33.
21. Acquati S, Pizzocaro A, Tomei G, et al. A comparative evaluation of effectiveness of medical and surgical therapy in patients with macroprolactinoma. *J Neurosurg Sci*. 2001;45(2):65-9.
22. Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, et al. Role of radiation therapy in clinical hormonally-active pituitary adenomas. *Radiother Oncol*. 1996;41:45-53
23. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P et al. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003;349:2023-33
24. Molitch ME. Pituitary gland: can prolactinomas be cured medically? *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:186-8
25. Molitch ME. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients. *Pituitary* 2005;8:43-52
26. Molich ME. The cabergoline-resistant prolactinoma patient: New challenges. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4643-4645

27. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, et al. Prolactinoma resistant to standard dopamine agonist respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:876-83
28. Pinero A, Marcos-Alberca P, Fortes J. Cabergoline-related severe restrictive mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005;353:1976-77

ANEXO 1. ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO: TUMORES PRODUCTORES DE PROLACTINA





ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Hospital De Especialidades UMAE SXXI

Servicio De Endocrinología

PROLACTINOMAS RESISTENTES A CABERGOLINA

Hoja 2 Recolección De Datos

Fecha: _____

DATOS GENERALES

Nombre		Género	M	H
Afiliación		Edad		

CARACTERÍSTICAS AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

SINTOMAS REFERIDOS Señale los síntomas que presenta su paciente	PRL inicial ng/ mL	Tamaño del tumor por RMN	Volumen Tumoral	Tratamiento inicial		
				Medicación	Fecha de inicio	Dosis inicial
Amenorrea <input type="radio"/> Cefalea <input type="radio"/> Disfunción eréctil <input type="radio"/> Disminución de libid <input type="radio"/> Galactorrea <input type="radio"/> Ginecomastia <input type="radio"/>						

FUNCION HIPOFISARIA INICIAL

LH	FSH	Testost/Estradiol	Cortisol	TSH	T4 libre	IGF1	Diabetes insípida

Falta en la adherencia: Sí Desabasto Pérdida de trabajo Intolerancia
 No TRH Testosterona

NIVELES DE PROLACTINA Y TAMAÑO TUMORAL DURANTE EL SEGUIMIENTO

Intervalo de tiempo	PRL ng/mL	Tamaño tumoral x RMN	Volumen tumoral	Tratamiento			
				Medicación	Dosis mg/ semana	Quirúrgico	Radioterapia
3 meses							
6 meses							
12 meses							

Dosis máxima utilizada de CBG mg/semana	Resistencia bioquímica total
	<input type="radio"/> Si
	<input type="radio"/> No



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Hospital De Especialidades UMAE SXXI
Servicio De Endocrinología
PROLACTINOMAS



Hoja #: _____ Fecha de recolección inicial: _____ #Tumor en la base: _____

DATOS GENERALES

Nombre		Sexo	M	H
Afiliación		Edad		

Antecedentes familiares de importancia

DM2: si no _____
 HAS: si no _____
 Osteoporosis si no _____
 Dislipidemia si no _____
 Sobrepeso/obesidad si no _____
 Otras enfermedades: _____

Cardiopatía isquémica si no _____
 Cáncer de mama si no _____
 Cáncer de tiroides: si no _____
 Neoplasia endócrina múltiple: si no _____
 Otros tipos de cáncer si no _____

Antecedentes personales de importancia:

DM2: si no _____
 HAS: si no _____
 Osteoporosis si no _____
 Dislipidemia si no _____
 Sobrepeso/obesidad si no _____
 Otras enfermedades: _____

Cardiopatía isquémica si no _____
 Cáncer de mama si no _____
 Cáncer de tiroides: si no _____
 Neoplasia endócrina múltiple: si no _____
 Otros tipos de cáncer si no _____

CLINICA

Peso _____ Talla _____
 Fecha de inicio de los síntomas: _____
 Fecha de valoración inicial por un médico: _____
 ¿Hallazgo incidental? Sí no _____

Síntoma inicial: _____
 Fecha de diagnóstico del tumor : _____

	Antes del tratamiento	3 meses	6 meses	Observaciones				
Cefalea								
Galactorrea								
Amenorrea								
Disminución de la agudeza visual								
Disminución de la libido								
Disfunción eréctil (hombre)								
Prolactina								
Glucosa	Col. total	Col. LDL	Col. HDL	TRIG.	ACIDO URICO	CREATININA	UREA	DEPURACIÓN ML/MIN.

TRATAMIENTO

MEDICAMENTO	NOMBRE	FECHA DE INICIO	DOSIS	EFFECTOS ADVERSOS
RADIOTERAPIA	Tipo	Fecha de inicio	Sesiones	Tipo de tratamiento/efectos adversos
CIRUGÍA	Tipo	Fecha de inicio	Dosis	Efectos adversos/protocolos

OTRAS ESTUDIOS DE IMAGEN: US RX de tórax, etc

Estudio (tipo y localización)	Fecha	Tamaño tumoral	Hallazgos	Lugar donde se realizó