



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Título:

**“FACTORES ASOCIADOS A LA RECURRENCIA Y REMISIÓN DE
HIPERPROLACTINEMIA POSTERIOR A RETIRO DE AGONISTA
DOPAMINÉRGICO EN PACIENTES DE LA CLÍNICA DE
PROLACTINOMAS DEL HECMNSXXI”**

TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE:
ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A :

DRA. MIRIAM LYZBETH SÁNCHEZ GARCÍA

TUTORES: DRA. PATTSY ETUAL ESPINOSA CÁRDENAS
DR. ERNESTO SOSA EROZA



Servicio de Endocrinología

Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”

CIUDAD DE MÉXICO.

FEBRERO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



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).

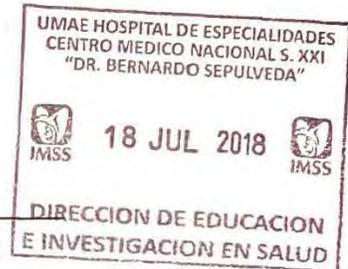
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

“Factores asociados a la recurrencia y remisión de hiperprolactinemia posterior a retiro de agonista dopaminérgico en pacientes de la clínica de prolactinomas del HECMNSXXI”



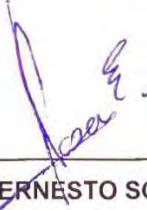
DOCTORA DIANA GRACIELA MENEZ DÍAZ

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



DOCTORA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

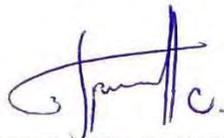
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR ERNESTO SOSA EROZA

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“Factores asociados a la recurrencia y remisión de hiperprolactinemia posterior a retiro de agonista dopaminérgico en pacientes de la clínica de prolactinomas del HECMNSXXI”

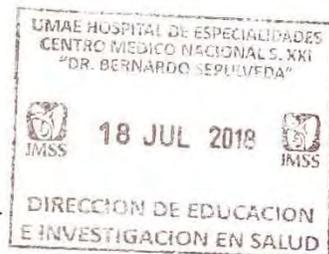


DOCTORA PATTSY ETUAL ESPINOSA CÁRDENAS

ASESOR CLÍNICO

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante COFEPRIS y número de registro ante
CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Lunes, 26 de febrero de 2018.**

M.C. ERNESTO SOSA EROZA
PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

FACTORES ASOCIADOS A LA RECURRENCIA Y REMISIÓN DE HIPERPROLACTINEMIA POSTERIOR A RETIRO DE AGONISTA DÓPAMINÉRGICO EN PACIENTES DE LA CLÍNICA DE PROLACTINOMAS DEL HECMNSXXI.

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-3601-015

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, **Juana García Hernández y José Luis Sánchez Radilla**, por su amor inconmensurable y apoyo incondicional; por ser ejemplo de rectitud, disciplina y humildad; por impulsarme a continuar en cada paso de este largo camino; por los regaños, felicitaciones y cada palabra de aliento. Este logro es para ustedes completamente. También a dos pilares fundamentales en mi familia: mi **Tía Isa** y mi hermana **Mar** por su constante apoyo.

A mis amigos **Lore Avelar, Karen Delgado, Karen Ortíz, Diego Aguilera, Manu y Dani**, por siempre creer en mí más de lo que creo en mi misma, por su apoyo aún en la distancia y por hacerme ver las cosas tal y como son y no como yo quiero que sean, por impulsarme a siempre ir por más a pesar de las dudas, el miedo y la incertidumbre.

A mis maestros, **Dra. Etual Espinosa Cárdenas, Dr. Ernesto Sosa Eroza, Dra. Claudia Ramírez, Dra. Victoria Mendoza Zubieta, Dr. Aldo Ferreira Hermosillo**, por su invaluable apoyo, su entusiasmo y compromiso con la enseñanza, por ser ejemplo de excelentes médicos y personas, por promover un ambiente de excelencia académica y ser fuente de motivación para aquellos que vamos dando nuestros primeros pasos en el hermoso camino de la Endocrinología, la vida no pudo ponerme mejores maestros que ustedes.

Miriam Lyzbeth Sánchez García

“El éxito está en la vida que uno lleva, en cómo vive, cómo goza, cómo se integra, cómo disfruta de las pequeñas cosas”. -LE

1. DATOS DEL ALUMNO:

Miriam Lyzbeth Sánchez García

Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Siglo XXI"

Residente de la Especialidad de Endocrinología

Celular: 2291327211

Correo electrónico: mrmsaga@gmail.com

2. DATOS DE LOS ASESORES:

Dra. Patsy Etual Espinosa Cárdenas

Especialista en Endocrinología

Médico Adscrito al servicio de Endocrinología

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Siglo XXI"

Teléfono: 56276900 Ext. 21553

Correo electrónico: espinosaetual@gmail.com

Dr. Ernesto Sosa Eroza

Especialista en Endocrinología

Profesor adjunto del curso de especialización en endocrinología

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Siglo XXI"

Correo electrónico: esosae@yahoo.com

3. DATOS DE LA TESIS:

Título: **Factores asociados a la recurrencia y remisión de hiperprolactinemia posterior a retiro de agonista dopaminérgico en pacientes de la clínica de prolactinomas del HECMNSXXI**

Número de Registro: **R-2018-3601-015**

Número de Páginas: 44

ÍNDICE

	TITULO	Pág.
1	Índice	6
2	Resumen	7
3	Antecedentes	8
4	Pregunta de Investigación	18
5	Planteamiento del problema	18
6	Justificación	19
7	Hipótesis de Investigación	19
8	Objetivos	20
9	Pacientes, Material y métodos	20
10	Criterios de inclusión/exclusión/eliminación	20
11	Descripción de variables	21
12	Metodología	23
13	Análisis Estadístico	23
14	Cálculo de la muestra	24
15	Factibilidad	25
16	Aspectos éticos	25
17	Resultados	26
18	Discusión	36
19	Conclusiones	38
20	Referencias	39
21	Anexos	42

FACTORES ASOCIADOS A LA RECURRENCIA Y REMISIÓN DE HIPERPROLACTINEMIA POSTERIOR A RETIRO DE AGONISTA DOPAMINÉRGICO EN PACIENTES DE LA CLÍNICA DE PROLACTINOMAS DEL HECMNSXXI

RESUMEN.

Antecedentes: Los prolactinomas son los adenomas pituitarios más comunes. La terapia farmacológica con agonistas dopaminérgicos es la primera línea de tratamiento. La tasa de éxito se ha asociado a diferentes factores; los más importantes: los niveles de prolactina antes del retiro, el tamaño tumoral al retiro y el tiempo de tratamiento con AD. Se ha documentado recurrencia de hiperprolactinemia hasta en 65% de los pacientes a los que se les retira la cabergolina. Existen resultados heterogéneos en los estudios realizados para determinar los factores asociados a remisión y recurrencia de hiperprolactinemia en pacientes a los que se les retiró el agonista dopaminérgico.

Objetivos: Determinar la proporción de pacientes que mantienen remisión posterior al retiro de agonista dopaminérgico, así como la asociación entre remisión y el periodo mínimo de tratamiento, el nivel de prolactina antes del retiro del agonista dopaminérgico y el porcentaje de reducción tumoral al retiro del agonista dopaminérgico.

Material y Métodos: Estudio observacional, longitudinal, retrolectivo. Se revisaron expedientes de casos consecutivos de pacientes con diagnóstico de prolactinoma en el HECMN SXXI y en seguimiento por la Clínica de prolactinomas del mismo hospital, que suspendieron tratamiento con agonista dopaminérgico. Recabando la información de la hoja de captura de datos para su posterior análisis estadístico.

Resultados: Se incluyeron 50 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, con una media de edad de 43 ± 12 años; 38 (76%) de ellos fueron mujeres. La mayoría constituidos por pacientes con macroprolactinomas 34 (68%) y sólo 16 (32%) pacientes con microprolactinomas. Se encontró que 34 (68%) pacientes tuvieron recurrencia de hiperprolactinemia; 13 (81%) en el grupo de los microprolactinomas y 21 (62%) en el de los macroprolactinomas. Al llevar a cabo la comparación entre aquellos que permanecieron en remisión y los que recurrieron, se encontró que los que recurrieron tenían niveles de PRL nadir más elevados (13.6 vs 4.3 ng/mL, $p=0.008$) y un menor porcentaje de reducción en los niveles de PRL (97 % vs 99.6%, $p=0.006$). En el análisis multivariado ajustando por edad, género, niveles de prolactina inicial y tamaño tumoral inicial se encontró que los niveles de PRL nadir persistían siendo un factor asociado a la recurrencia (OR 1.12, IC 95% 1.007-1.22). Se encontró que un nivel de prolactina nadir <5 ng/mL predice remisión, con una sensibilidad de 76% y una especificidad de 63%. En el caso del porcentaje de reducción de prolactina, también persistió la asociación con recurrencia en el análisis multivariado; entre mayor sea el porcentaje de reducción de PRL, menor la probabilidad de presentar recurrencia (OR 0.75, IC 95% 0.57-0.99). De los 34 pacientes que tuvieron recurrencia de hiperprolactinemia, sólo se reinició el agonista dopaminérgico en 8 (23%).

Discusión y conclusiones: En este estudio se encontró una recurrencia total de hiperprolactinemia tras el retiro de agonista dopaminérgico de 68%, similar a lo que se ha reportado en la mayoría de estudios. Existe gran heterogeneidad en las series que han evaluado los factores asociados a la recurrencia y remisión de la misma. La elección del mejor momento para el retiro de AD en un paciente ideal debe evaluarse siempre antes de considerar el retiro de AD, ya que la suspensión de éstos en pacientes que no cumplan con las características clínicas, radiológicas y bioquímicas adecuadas tendrán mayor riesgo de presentar recurrencia.

ANTECEDENTES

Introducción

Los prolactinomas son adenomas productores de prolactina, derivados de células de lactótrofo en la glándula pituitaria. Son los adenomas pituitarios más comunes, conformando aproximadamente el 40% de todos los tumores pituitarios y 50-60% de tumores pituitarios funcionantes.¹ Su prevalencia es de aproximadamente 500 casos por millón de habitantes y su incidencia es de 27 casos por millón por año. Los prolactinomas se clasifican de acuerdo con su tamaño en microprolactinomas si son menores a 10 mm, macroprolactinomas si son mayores a 10 mm y gigantes si son mayores a 40 mm.² La mayoría de estos son tumores pequeños, intraselares de lento crecimiento encontrados principalmente en mujeres; los macroprolactinomas se presentan frecuentemente en hombres y pacientes jóvenes, y los prolactinomas gigantes que son raros e invasivos, se presentan en el 2-3% de los prolactinomas.¹ La tumorigénesis es poco clara. Entre los mecanismos oncogénicos se han propuesto alteraciones en la expresión de genes como PTTG, E2F1, Myc, IGF- 1, CEBPD y la señalización a través de receptores Erb2.²

Prolactina (PRL)

La PRL es una hormona de 199 aminoácidos y peso molecular de 23 kDa que presenta homología importante con la hormona de crecimiento (GH) y el lactógeno placentario humano (HPL). Es sintetizada principalmente en las células lactótropas de la adenohipófisis, las cuales son únicas entre las células endocrinas, ya que poseen una alta actividad secretora basal. Por este mismo motivo, la regulación de la secreción de PRL es principalmente inhibitoria y está mediada por la dopamina. Las neuronas dopaminérgicas

de los núcleos arcuato y paraventricular son las directamente involucradas en la regulación de la PRL. Estas neuronas liberan dopamina a la región perivasculare de la eminencia media, desde donde el neurotransmisor ingresa a los vasos portales largos y alcanza la adenohipófisis. La dopamina actúa sobre receptores específicos acoplados a proteína Gi (D2R) y localizados en la membrana del lactótropo, lo cual inhibe la síntesis y la liberación de PRL. Otros factores inhibidores de la PRL son el ácido gama aminobutírico (GABA) y la somatostatina. La PRL ejerce sus diversos efectos en los tejidos blanco al unirse a un receptor de membrana específico (PRLR), el cual pertenece a la superfamilia de receptores de citocinas tipo I. El PRLR está conformado por un dominio extracelular que se encarga de unir al ligando, una porción transmembrana y un dominio intracelular que está a cargo de la traducción de señal; la señalización de este receptor depende del reclutamiento de la cinasa Janus (JAK2), que fosforila sitios específicos de la porción intracelular del PRLR; esto resulta en la fosforilación de STAT 5 (del inglés signal transducers and activators of transcription, o transductores de señal y activadores de la transcripción), lo cual finalmente da lugar a la regulación en la expresión de diversos genes.²

Presentación clínica

Los pacientes con prolactinoma presentan predominantemente manifestaciones clínicas de hiperprolactinemia. La función primaria de la prolactina es la estimulación de la producción de leche, pero también tiene efectos secundarios sobre la función gonadal. La hiperprolactinemia interrumpe la producción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRh) inhibiendo la liberación de la hormona luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH). Esto impide la esteroidogénesis gonadal, resultando en hipogonadismo e infertilidad, otras manifestaciones incluyen secuelas clínicas de disfunción endocrina, efecto de masa local

en estructuras neurológicas y raramente apoplejía hipofisaria. Los síntomas más comunes de hiperprolactinemia en mujeres son galactorrea (80%), oligo/amenorrea (90%) e infertilidad. El 80% de los prolactinomas en hombres son macroadenomas y por lo tanto, presentan manifestaciones neurológicas y síntomas clínicos secundarios al efecto de masa en las estructuras vecinas. Estos síntomas incluyen cefalea, síntomas visuales, neuropatías craneales, impiden el flujo del líquido cefalorraquídeo, o hipopituitarismo por compresión de la glándula tallo hipofisarios. Los defectos del campo visual e hipopituitarismo son presentados en aproximadamente 45 y 35% de los pacientes con macroprolactinomas, respectivamente.¹

Diagnóstico

El diagnóstico de prolactinoma requiere determinación de los niveles de prolactina y evidencia radiológica de un adenoma pituitario. Los pacientes con microprolactinomas tienen niveles de prolactina entre 100–250 ng/mL. Por otra parte niveles de prolactina mayores a 250 ng/mL típicamente indican un macroprolactinoma. Los prolactinomas gigantes se presentan con prolactina mayor a 1000 ng/mL.¹

Tratamiento

El objetivo primario del tratamiento para la hiperprolactinemia es aliviar las consecuencias clínicas de la secreción hormonal excesiva, restaurar la función sexual y gonadal normalizar los niveles séricos de prolactina, preservar la función pituitaria residual y prevenir la recurrencia y progresión de la enfermedad. Siendo el tratamiento con agonistas dopaminérgicos el tratamiento de primera elección, aunque la resección

quirúrgica de la lesión en algunos casos puede ser necesario para el manejo de algunos prolactinomas.³

Tratamiento médico

La meta con el tratamiento para hiperprolactinemia por prolactinomas es: normalizar los niveles de prolactina y disminuir sus consecuencias clínicas, permitiendo la restauración de la fertilidad y la función sexual, reduciendo el tamaño tumoral para disminuir los efectos visuales y la parálisis de los nervios craneales, preservar la función pituitaria y prevenir la recurrencia y progresión de la enfermedad. Los pacientes con microprolactinomas asintomáticos pueden no requerir tratamiento ya que raramente tienen una extensión significativa. El control de la producción de prolactina y su liberación es mediada por un efecto tónico inhibitorio de dopamina. Los agonistas dopaminérgicos (AD) actúan sobre el receptor tipo D2 en los receptores de las células lactótropas pituitarias, llevando a cabo una disminución en la síntesis y liberación de dopamina.³ El mecanismo de acción de los AD, a través de los receptores D2, lleva a la reducción de la expresión del gen de la prolactina, llevando a una disminución de la síntesis y liberación de la prolactina con la consecuente disminución del tamaño tumoral.⁴ La terapia farmacológica con AD es la primera línea de tratamiento para prolactinomas debido a su efectividad al normalizar niveles de prolactina, reducir el volumen tumoral y restaurar la función gonadal. La mayoría de los microprolactinomas recuperan con el uso de AD la función gonadal en 80-90% de los pacientes. Normalizar los niveles de prolactina puede alcanzarse en un 85% de los pacientes con un macroprolactinoma previamente no tratado, con una disminución inicial del tumor de al menos 25% visto en aproximadamente 80% de los pacientes. Dos son los AD aprobados para su uso en EUA; bromocriptina y cabergolina.³ La cabergolina es efectiva

al normalizar los niveles de prolactina en 75-90% de los pacientes con micro o macroprolactinomas, bromocriptina en 60-80% con micro y 50-70% con macroprolactinomas.⁵

Bromocriptina

La bromocriptina es un derivado del ergot con una actividad agonista potente sobre el receptor de dopamina. Es un agonista de D2 selectivo y un antagonista de D1 y se ha usado por décadas. Tiene una corta vida media que usualmente requiere que sea administrada de 2-3 veces al día. La dosis típica inicia en 0.62-1.25 mg/día con incrementos de 1.25 mg cada semana hasta una dosis de 30 mg/día. Sus efectos adversos incluyen efectos gastrointestinales (nausea, vómito, constipación, reflujo, dispepsia), neurológicos (cefalea, mareo, discinesia, confusión), cardiovasculares (hipotensión postural, síncope), y otros como calambres musculares, psicosis y boca seca. Estos efectos adversos son comunes y aumentan con la dosis.

Cabergolina y otros agonistas dopaminérgicos.

La cabergolina es una agonista de D2 que tiene una larga vida media, permitiendo la administración vía oral una o dos veces por semana. La dosis típicamente inicia en 0.25–0.5 mg/semana y se aumenta semanalmente hasta que los niveles séricos normales de prolactina se alcancen.³ La cabergolina es el tratamiento farmacológico primario en el tratamiento de macroprolactinomas agresivos. También es efectivo en el manejo de la hiperprolactinemia y disminución del tamaño tumoral en aquellos pacientes que son resistentes o intolerantes a la bromocriptina.⁶ Se ha observado una disminución del tamaño

tumoral en más del 90% de los pacientes tratados cabergolina vs una disminución del 67% en pacientes tratados con bromocriptina. Comparaciones directas y aleatorizadas entre bromocriptina y cabergolina han demostrado que la cabergolina es más efectiva controlando la hiperprolactinemia y la disminución del tamaño tumoral y es mejor tolerada que la bromocriptina. Los efectos adversos son los mismos que los causados por otros AD pero estos ocurren con menor frecuencia, severidad y con una menor duración. Debido a su bajo perfil en efectos adversos, se ha asociado la cabergolina con mayor adherencia al tratamiento. En un estudio multicéntrico aleatorizado de 459 mujeres con hiperprolactinemia, 3% suspendieron la toma de cabergolina vs 12% de mujeres que usaban bromocriptina, debido a los efectos adversos.³ La Endocrine Society recomienda a la cabergolina como el medicamento de elección en la mayoría de los pacientes con prolactinomas.⁷ Todos los AD son efectivos en el tratamiento de prolactinomas, pero varían en eficacia y frecuencia de uso. Otros AD son pergolida, quinagolida y lisuride, pero éstos no están aprobados en EUA por la Food and Drug Administration para su uso en prolactinomas.³ El mecanismo a través del cual los AD pueden reducir la remisión se ha investigado y se ha observado que la terapia a corto plazo produce un efecto citostático incluyendo la reducción en el tamaño de los orgánulos y reducción reversible en el volumen de las células del lactótrofo. Sin embargo, la remisión puede ser consecuencia de los siguientes efectos: necrosis, fibrosis e infiltración por células inflamatorias observadas en el tratamiento a largo plazo.⁸

Retiro de AD

El debate sobre si los prolactinomas pueden ser curados con AD existe desde la década de los años 80.⁹ Las guías de la Endocrine Society recomiendan que después de

por los menos dos años de tratamiento con AD, con concentraciones de prolactina sérica normales y en ausencia de remanente tumoral, se puede valorar la suspensión de tratamiento en pacientes con prolactinoma.⁷ Se ha documentado recurrencia de hiperprolactinemia hasta en 65% de los pacientes a los que se les retira la cabergolina⁹, otros autores reportan tasas de recurrencia del 29-69%.¹⁰ Texeira, et al. Reportaron un porcentaje de retiro de AD del 35.2%.¹¹ Los factores que predicen la remisión que se han reportado en la literatura son variables, considerando la posibilidad de retiro en aquellos pacientes que cumplen las siguientes características: pacientes que permanecen con niveles consistentemente normales de prolactina, asintomáticos, con la menor dosis de AD, con reducción significativa del tamaño tumoral (>50%) y que hayan recibido AD por un largo periodo (>2 años).¹²

En general, la mayoría de los estudios reporta tasas de remisión del 17-35% con periodos de seguimiento de 12-60 meses.⁵ Pero el motivo por el cual algunos pacientes recurren, posterior al retiro de AD, se ha pensado que puede deberse a alguno de los siguientes factores al momento del retiro del AD: 1) presencia de tumor residual; 2) Los niveles de prolactina basales (antes del tratamiento), durante el tratamiento y antes del retiro del AD; 3) El estado de la expresión de genes asociados al tumor; 4) grado de invasión tumoral.¹ Sin embargo los resultados de diversos estudios, con respecto a los factores que se asocian a la remisión y recurrencia de la hiperprolactinemia, son heterogéneos.

Factores asociados a remisión de la hiperprolactinemia.

Dekker et al, demostró normoprolactinemia estable posterior al retiro de AD en 32% de pacientes con hiperprolactinemia idiopática, 21% con microprolactinomas y 16% con

macroprolactinomas.¹³ Colao et al. reportaron normoprolactinemia persistente posterior al retiro de AD en un 66.1% de microprolactinomas y 46.8% de macroprolactinomas.¹⁴ Anagnostis et al ⁵, reportaron normoprolactinemia sostenida posterior al retiro de AD en 50% de los pacientes que estudiaron, posterior a una periodo de tratamiento de 2 años con un periodo de seguimiento de un año, así mismo sus tasas de remisión no estuvieron asociada con los niveles iniciales de prolactina o el tamaño tumoral inicial, el tamaño del remanente tumoral o los niveles de prolactina nadir (al momento del retiro), ni a los años de tratamiento.⁵ Dogansen et al menciona que las mayores tasas de remisión se presentan en pacientes con microprolactinomas que en aquellos con macroprolactinomas (65 vs 36%), reportando así mismo mayores tasa de remisión en los pacientes con cabergolina vs aquellos con bromocriptina (55 vs 39%).¹² Algunos estudios han reportado que la desaparición del tumor aumenta las tasa de remisión, sin embargo otros estudios no han demostrado un efecto significativo. A pesar de que se han reportado mayores tasas de recurrencia en hombres, la mayoría de la literatura no ha demostrado efecto de la edad o sexo sobre la recurrencia o remisión, aunque en el estudio de Dogansen los pacientes con microprolactinoma que recurrieron fueron significativamente más jóvenes. Se ha asociado una mayor duración de la terapia con AD en los grupos con remisión, estableciendo un tratamiento mayor a 24 meses como un factor que se asocia a aumento de tasas de remisión, sin embargo también se ha reportado divergencia en metaánalisis en los cuales no se reporta dicha asociación. La disminución progresiva de la dosis de AD es uno de los criterios de remisión determinado en las guías, determinando que altas dosis de AD antes de su retiro es un factor de recurrencia.¹² Jin Ji et al reportaron que el valor más bajo de prolactina durante el tratamiento con AD puede reflejar la respuesta a AD, y la alta sensibilidad a AD es importante para alcanzar la remisión.¹⁵ Sala et al ofreció evidencia acerca de que cuando el momento de retiro de cabergolina es bien elegido la tasa de recurrencia era la misma para micro y macroadenomas. Sin embargo en su trabajo no

encontraron que la desaparición del adenoma y un tratamiento con cabergolina más largo fueran predictores de remisión.¹⁶ Por otra parte, Huda et al reportaron que la normalización de la resonancia magnética pituitaria y una mayor duración de la terapia con AD son fuertes predictores de remisión. En su estudio también reportaron que los pacientes que están en remisión a los 12 meses posterior al retiro de AD, pueden permanecer en remisión hasta por 5 años.¹⁷ En otras series se han descrito otros factores asociados a la remisión como: la ausencia de invasión a seno cavernoso, un nivel de prolactina menor a 132.7 ng/mL antes del retiro de tratamiento con AD y un nivel de prolactina nadir <1.9 ng/ml.¹⁸

A pesar de todos estos datos, aún no está claro por qué algunos prolactinomas recurren, ni por qué algunos son más agresivos e invasivos. Esto está probablemente esté relacionado a la expresión de algunos genes asociados a tumores.¹²

Factores asociados a la recurrencia de hiperprolactinemia.

La recurrencia se ha definido como una prolactina > 20 ng/mL en hombres y mujeres > 25 ng/mL, en dos ocasiones con más de un mes de separación.¹⁷ La recurrencia de la hiperprolactinemia posterior al retiro de AD se ha observado en el primer año de seguimiento y, en particular, antes de los primeros 6 meses. A pesar de existir incremento en los niveles de prolactina, estos fueron menores que la prolactina basal.⁵

Diversos factores predictivos de recurrencia se han evaluado en la literatura. En algunos estudios el tamaño tumoral basal ha sido un factor asociado a recurrencia. En dos estudios prospectivos, el tamaño tumoral residual y los niveles de prolactina nadir antes del retiro de AD fueron asociados como factores predictores de recurrencia; Colao et al

determinaron niveles de corte para la prolactina nadir en 5.4 ng/mL y un tamaño residual tumoral de 3.1 mm. Datos consistentes con este trabajo son los reportados por Dogansen et al que en su población estudiada, observó que los niveles de prolactina nadir fueron significativamente mayores en el grupo con recurrencia con microprolactinomas.¹² Kharlip et al reportaron que por cada milímetro adicional de reducción en el tamaño tumoral residual, la recurrencia disminuye en un 18%.¹⁹ Anagnostis et al no encontraron asociación entre los niveles de prolactina basal o el tamaño tumoral basal y la remisión; tampoco se reportó asociación entre el nivel de prolactina nadir y el tamaño tumoral al momento del retiro de AD y la probabilidad de recurrencia.⁵ Barber et al, sugirió que los niveles séricos de prolactina durante la terapia con AD es un factor de recurrencia de hiperprolactinemia posterior al retiro de AD en pacientes con microprolactinoma.²⁰

En la población estudiada por Dogansen et al, ninguno de los pacientes mostró crecimiento tumoral con la recurrencia. Hallazgos consistentes con lo reportado en literatura. Sin embargo se ha descrito que los prolactinomas son más susceptibles al recrecimiento posterior a un periodo corto de tratamiento el cuál se consideró como menor de un año.¹² Otros autores han sugerido que aquellos pacientes con déficits hormonales están en mayor riesgo de recurrencia. Sin embargo estos resultados también han sido heterogéneos, y otros estudios no han reportado asociación con la mayor probabilidad de recurrencia.¹⁶

Como se puede observar, existen resultados heterogéneos en los estudios realizados para determinar los factores asociados a remisión y recurrencia de hiperprolactinemia en pacientes a los que se les retiró el AD. En el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI contamos con

una clínica de prolactinomas, con una base de datos que incluye a 316 pacientes, considerando lo reportado por la literatura, consideramos que la identificación de factores de remisión y recurrencia en pacientes candidatos a retiro de agonista dopaminérgico es importante, ya que esto tendrá un impacto positivo en nuestra población.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En pacientes con diagnóstico de prolactinoma pertenecientes a la clínica de prolactinomas del HECMNSXXI:

1. ¿Qué proporción se mantienen en remisión (normoprolactinemia) posterior al retiro del tratamiento con agonistas dopaminérgicos?
2. ¿El tiempo de tratamiento está asociado con la probabilidad de mantener remisión?
3. ¿Las concentraciones de prolactina al momento de retirar el agonista dopaminérgico están asociadas con la probabilidad de mantener remisión?

¿La reducción del tamaño tumoral al retiro del agonista dopaminérgico está asociado con la probabilidad de mantener remisión?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los prolactinomas constituyen el más común de tumores hipofisarios secretores, su principal línea de tratamiento lo constituye la terapia farmacológica con agonistas dopaminérgicos (AD), el periodo mínimo de tratamiento se ha definido en 2 años, sin embargo, posterior a la suspensión del medicamento se han descrito tasas de recurrencia tan altas hasta del 65% con la consecuente necesidad de reiniciar el tratamiento.

JUSTIFICACIÓN

Se han descrito proporciones de pacientes que permanecen con normoprolactinemia, posterior al retiro de AD, desde el 0 hasta el 74%. La tasa de éxito se ha asociado a diferentes factores; los más importantes: los niveles de prolactina antes del retiro, el tamaño tumoral al retiro y el tiempo de tratamiento con AD.

En la clínica de Prolactinomas del HECMNSXXI contamos con la mayor base de datos publicada del país, con un censo de 316 pacientes en seguimiento, por lo que, consideramos que el conocer los factores asociados con la recurrencia y remisión de hiperprolactinemia tras la suspensión de AD, nos ayudaría a formular estrategias que favorezcan la tasa de éxito posterior a la suspensión de AD e identificar pacientes que tendrán mayores posibilidades de remisión.

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

En pacientes de la Clínica de Prolactinomas del HECMNSXXI a quienes les fue retirado el agonista dopaminérgico:

1. El 50% permanecerá con concentraciones normales de prolactina en el seguimiento.
2. El tratamiento mayor a 2 años estará asociado a una mayor probabilidad de remisión.
3. Concentraciones de prolactina <5 ng/mL antes del retiro, estarán asociados una mayor probabilidad de remisión.

Una reducción tumoral $>50\%$ antes del retiro, estará asociada a una mayor probabilidad de remisión.

OBJETIVOS

En pacientes con diagnóstico de prolactinoma pertenecientes a la clínica de prolactinomas del HECMNSXXI:

1. Determinar la proporción de pacientes que mantienen remisión posterior al retiro de agonista dopaminérgico.
2. Determinar el periodo mínimo de tratamiento y su asociación con la remisión.
3. Determinar el nivel de prolactina antes del retiro del agonista dopaminérgico y su asociación con la remisión.
4. Determinar el porcentaje de reducción tumoral al retiro del agonista dopaminérgico y su asociación con la remisión.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio y justificación del mismo: observacional, longitudinal, retrolectivo
2. Tipo de muestreo: no probabilístico de casos consecutivos de 1998 hasta diciembre de 2017
3. Población y lugar de estudio: Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de prolactinoma en el HECMN SXXI y en seguimiento por la Clínica de prolactinomas del mismo hospital, que hayan suspendido tratamiento con agonista dopaminérgico de acuerdo a los criterios de la guía de la Endocrine Society.⁷

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Hombres o mujeres mayores de 18 años.
- Diagnóstico de prolactinoma en este hospital.
- Retiro de AD posterior de acuerdo a los criterios de la guía de la Endocrine Society.¹⁰

- Seguimiento de al menos 6 meses posterior a retiro de agonista dopaminérgico.
- Que den su consentimiento informado para la revisión de expediente.

Criterios de no inclusión:

- Que hayan suspendido agonista dopaminérgico antes de 24 meses de tratamiento.
- Haber recibido cirugía o radioterapia
- Pacientes con antecedente de embarazo durante el retiro de agonista dopaminérgico.

Criterios de eliminación

- Retirar consentimiento informado.
- Información incompleta en el expediente.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de Medición
Variables independientes				
Tiempo de tratamiento	Cuantitativa Continua	Periodo en el que el paciente recibió tratamiento con agonista dopaminérgico.	Periodo en el que el paciente recibió tratamiento con agonista dopaminérgico registrado en hoja de seguimiento.	Meses
Tamaño tumoral al retiro de agonista dopaminérgico	Cuantitativa Continua	Volumen tumoral al momento del retiro de agonista dopaminérgico	Volumen tumoral calculado con la fórmula de DiChiro-Nelson.	mm ³
Dosis de agonista dopaminérgico al retiro.	Cuantitativa Continua	Dosis de agonista dopaminérgico al momento del retiro.	Dosis de agonista dopaminérgico registrado en hoja de seguimiento al momento del retiro.	Mg
Nivel de PRL al retiro	Cuantitativa Continua	Nivel de prolactina al momento del	Nivel de prolactina registrado en hoja de seguimiento al	ng/mL

		retiro de agonista dopaminérgico.	momento del retiro de agonista dopaminérgico.	
Variables dependientes				
Remisión.	Cualitativa Dicotómica	Mantenimiento de normoprolactinemia posterior al retiro de agonista dopaminérgico.	Mantenimiento de normoprolactinemia a mínimo 6 meses posterior al retiro de agonista dopaminérgico.	Si/no
Variables descriptoras				
Edad	Cuantitativa continua	Años cumplidos desde el nacimiento	Años cumplidos desde el nacimiento al momento de la captura de datos	Años.
Género	Cualitativa Dicotómica	Sexo asignado al nacer en documentos legales	Sexo asignado al nacer en documentos legales.	Hombre/mujer
Tamaño tumoral al diagnóstico	Cuantitativa Continua	Volumen tumoral al momento del diagnóstico en clínica de Prolactinomas.	Volumen tumoral registrado en hoja de seguimiento al momento del diagnóstico en clínica de Prolactinomas.	mm ³
Nivel de PRL al diagnóstico	Cuantitativa Continua	Nivel de prolactina al momento del diagnóstico.	Nivel de prolactina registrado en hoja de seguimiento al momento del diagnóstico.	ng/dL
Dosis de agonista dopaminérgico al inicio del Tratamiento	Cuantitativa Continua	Dosis de agonista dopaminérgico al inicio del tratamiento.	Dosis de agonista dopaminérgico registrada en hoja de seguimiento al inicio del tratamiento.	Mg

Universo de trabajo. Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

METODOLOGÍA

De los pacientes citados a la clínica de Prolactinomas (seguimiento) se identificaron aquellos a los que se les había retirado el agonista dopaminérgico y que cumplían con los criterios de selección. Al concluir la consulta, en privado, se invitó a los pacientes a participar en el estudio, con su autorización para poder obtener datos de su expediente clínico y expediente de clínica de Prolactinomas para llenar la base de datos. Se realizó análisis de los datos obtenidos y reporte de resultados.

Con los datos obtenidos se llenó la hoja de recolección y esta información se vació en la base de datos para su análisis en SPSS 22.0.

Análisis estadístico

Posterior a vaciamiento de los datos se realizó análisis general de las variables de estudio, de datos faltantes y datos incorrectos. Para las variables cualitativas se determinaron las frecuencias absolutas y proporciones. Las características de los grupos que remitieron o no después del retiro del agonista dopaminérgico, se analizaron con Chi cuadrada para variables cualitativas y con T Student o U de Mann Whitney para las variables cuantitativas de acuerdo a su distribución. Para determinar la asociación entre la consecución de concentraciones de prolactina normales y los factores asociados propuestos, se utilizó Chi cuadrada para las variables cualitativas. Se llevó a cabo una regresión logística incluyendo las variables que fueron significativas en el análisis bivariado o aquellas que nos parecieron clínicamente importantes.

Cálculo del tamaño de la muestra

Hipótesis 2 – Duración de tratamiento

Tomando en consideración lo reportado por HUDA (2010).¹⁷ Se calculó tamaño de muestra con la fórmula de diferencia de medias. Donde:

- Media de años de tratamiento en grupo remisión: 13 años \pm 6
- Media de años de tratamiento en grupo recurrencia: 9 años \pm 6
- Alpha: 0.05
- Poder: 0.80

Resultando en 36 pacientes.

Hipótesis 3 – Concentraciones de prolactina antes del retiro de AD

Tomando en consideración lo reportado por Dogansen (2016).¹² Se calculó tamaño de muestra con la fórmula de diferencia de medias. Donde:

- Media de prolactina en grupo remisión: 11.4 \pm 7 ng/mL
- Media de prolactina en grupo recurrencia: 19.4 \pm 12 ng/mL
- Alpha: 0.05
- Poder: 0.80

Resultando en 13 pacientes.

Hipótesis 4 – porcentaje de reducción tumoral mayor al 50% antes del retiro de AD

Tomando en consideración lo reportado por Jin Ji (2017).¹⁵ Se calculó tamaño de muestra con diferencia de proporciones. Donde:

- Proporción en grupo remisión: 84.2%
- Proporción en grupo recurrencia: 62.7%
- Alpha: 0.05
- Poder: 0.80

Resultando en 63 pacientes.

Tomando en consideración el tamaño de muestra mayor calculado (63 pacientes) y agregando un 20% de pérdidas se calcula el tamaño de muestra en 75 pacientes.

Factibilidad

El Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN SXXI contó en ese momento con un registro aproximado de más 300 pacientes con diagnóstico de prolactinoma cuyos expedientes pudieron estudiarse.

Contamos con la infraestructura y los recursos humanos necesarios para captar y valorar a los pacientes en la consulta del servicio de Endocrinología por métodos bioquímicos y clínicos que permitieron realizar la evaluación de la prolactinemia y tamaño tumoral mediante estudios de imagen. El grupo de investigadores trabajó en conjunto con los endocrinólogos clínicos para la evaluación de los expedientes y hojas de seguimiento de la clínica de prolactinomas.

Aspectos éticos

Se trata de un protocolo que se clasificó como sin riesgo para los pacientes ya que el estudio se apegó a lineamientos establecidos en la Declaración mundial de Helsinki y en el reglamento de la Ley general de salud en materia de investigación para la salud. Los datos recabados en este estudio se manejaron por medio de clave numérica, sin posibilidad de identificar a quien corresponden los resultados de cada estudio. La base de datos que contenía información confidencial, únicamente fue manejada por el alumno y sus tutores. Debido a que esta investigación se clasifica como sin riesgo, requirió la obtención de consentimiento informado para la revisión del expediente de los pacientes.

RESULTADOS

Se incluyeron 50 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, con una media de edad de 43 ± 12 años; 38 (76%) de ellos fueron mujeres. La mayoría constituidos por pacientes con macroprolactinomas 34 (68%) y sólo 16 (32%) pacientes con microprolactinomas. La mediana de PRL basal en los pacientes con macroprolactinomas fue de 644 (367-1625) ng/mL y de 200.5 (149-230)ng/mL para los microprolactinomas; mientras que la mediana del diámetro mayor tumoral inicial fue de 22 (15-31) mm en los macroprolactinomas y 8 (6-9) mm en los microprolactinomas. Treinta y dos (64%) de los pacientes fueron tratados únicamente con CBG, 13 (26%) utilizaron inicialmente BRC y fueron cambiados posteriormente a CBG y 5 (10%) fueron tratados sólo con BRC. Se tuvo una mediana de tratamiento de 5 (3-7) años y una mediana de seguimiento de 20 (11-34) meses (Tabla 1).

Tabla1. Características Generales n= 50	
Edad (años)	43 \pm 12
Mujeres n (%)	38 (76%)
Microprolactinomas n (%)	16 (32%)
Macroprolactinomas n (%)	34 (68%)
PRL basal Total(ng/mL)	1090 \pm 2235 414.5 (197-999)
MicroPRL	258 \pm 151 200.5 (149-230)
MacroPRL	1658 \pm 2707 644 (367-1625)
Diámetro mayor tumoral (mm) Total	19 \pm 12 15 (9-26)
MicroPRL	7.5 \pm 2 8 (6-9)

Continúa. Tabla1. Características Generales n= 50	
MacroPRL	24 ± 11 22 (15-31)
Volumen inicial	4886 ± 9716 1319.5 (263-4844)
MicroPRL	190.5 ± 149 150 (90-263)
MacroPRL	7370.5 ± 11095 3264 (986-9116)
CBG n (%)	32 (64%)
BRC n (%)	5 (10%)
Ambos n (%)	13 (26%)
Tiempo de tratamiento	5.5 ± 3.3 5 (3-7)
Tiempo de seguimiento	22 ± 15 20 (11-34)

Se encontró que 34 (68%) pacientes tuvieron recurrencia de hiperprolactinemia; 13 (81%) en el grupo de los microprolactinomas y 21 (62%) en el de los macroprolactinomas (Tabla 2).

Tabla 2. Porcentaje de recurrencia	
Prolactinomas n=50	34 (68%)
Microprolactinomas n=16	13 (81%)
Macroprolactinomas n=34	21 (62%)

Al llevar a cabo la comparación entre aquellos que permanecieron en remisión y los que recurrieron, se encontró que los que recurrieron tenían niveles de PRL nadir más elevados

(13.6 vs 4.3 ng/mL, p=0.008 Tabla 3, Gráfico 1) y un menor porcentaje de reducción en los niveles de PRL (97 % vs 99.6%, p=0.006 Tabla 3, Gráfico 2). No hubo diferencias entre los grupos con respecto a la edad de los pacientes, el tamaño tumoral (expresado como volumen o como diámetro mayor tumoral), el porcentaje de reducción tumoral, invisibilidad en la resonancia magnética, dosis de CBG o de BRC previo a la suspensión y duración del tratamiento (Tabla 3).

Tabla 3. Factores asociados a recurrencia			
Factor	Remisión n=16	Recurrencia N=34	P
Edad	46.5 (31-54) / 44 ± 14	42.5 (32-50)/ 42 ± 11	0.78 (t Student)
Mujeres n(%)	13 (81%)	25 (73%)	0.41 (Fisher)
PRL basal	586 (226.5-1389)	372 (175-914)	0.16
PRL nadir	4.3 (1.3-11)	13.6 (5-23)	0.008
% Reducción en niveles PRL	99.6 (95.7-99.9)	97 (90-99)	0.006
Macroprolactinoma	13 (81%)	21 (62%)	0.20
Tamaño tumoral inicial (diámetro mayor)	19 (11-33)	14 (8-26)	0.18
Volumen tumoral inicial (mm3)	2206 (374-12103)	1319.5 (150-3328)	0.16

Continúa. Tabla 3. Factores asociados a recurrencia

Factor	Remisión	Recurrencia	P
	n=16	N=34	
Tamaño tumoral final (diámetro menor)	3.6 (0-11)	4.7 (0-9.4)	0.82
Volumen tumoral final	18 (18-163)	33 (0-133)	0.79
% de reducción tumoral	99.7 (95-100)	95.3 (70-100)	0.42
Disminución volumen tumoral >50%	14 (87.5%)	28 (90%)	0.56 (Fisher)
Tumor invisible en RM	7 (47%)	13 (42%)	0.72 (chi)
Duración tratamiento (años)	5 (3-7)	5 (3.4-7.2)	0.95
Dosis CBG previo a suspender	0.37 (0.25-0.87)	0.37 (.25-0.56)	0.82

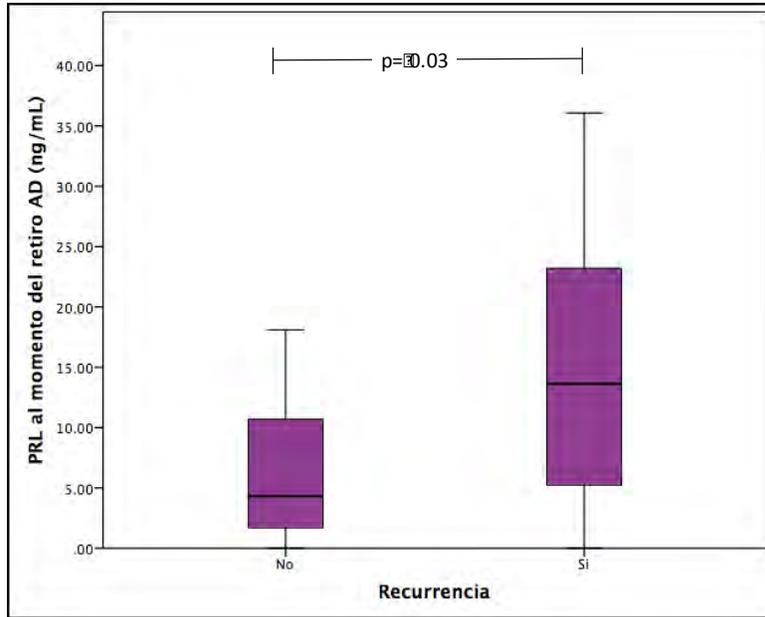


Gráfico 1. Comparación de los niveles de PRL al momento del retiro del AD entre los pacientes que recurrieron y los que no recurrieron.

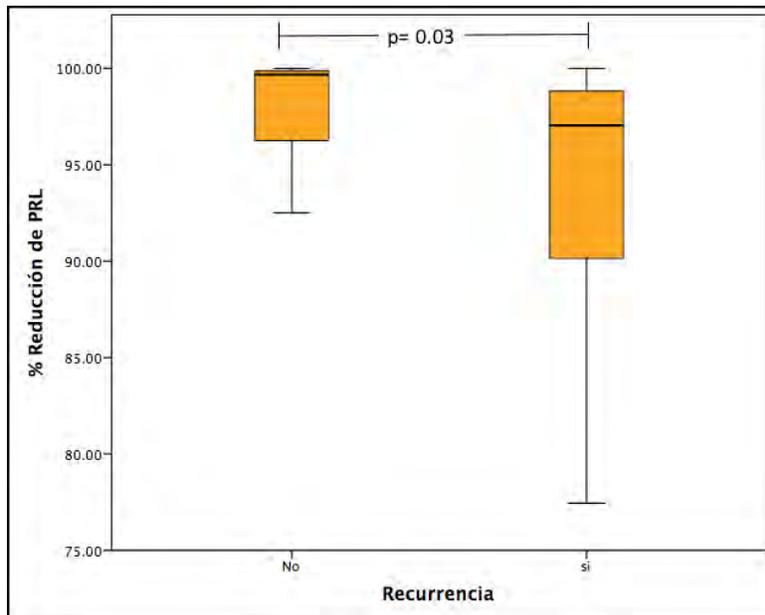


Gráfico 2. Comparación del porcentaje de reducción de los niveles de PRL entre los pacientes que recurrieron y los que no recurrieron.

Al comparar los grupos (remisión vs recurrencia) únicamente en los pacientes con microprolactinomas los niveles de prolactina nadir y el porcentaje de reducción de prolactina, continuaban siendo factores asociados a la recurrencia (Tabla 4). Sin embargo, al llevar a cabo el análisis incluyendo únicamente a los pacientes que tuvieran macroprolactinomas, no hubo ninguna característica diferente entre los grupos (Tabla 5).

Tabla 4. Factores asociados a recurrencia en Microprolactinomas (n=16)			
Factor	Remisión (n=3)	Recurrencia (n=13)	P
Edad	49 ± 5	40 ± 8	0.07
Género	3 (100%)	13 (100%)	-
PRL basal	225 (220-225)	180m (138-259)	0.18
PRL nadir	0.71 (0-0.71)	14 (6-29.5)	0.03
% Reduccion en niveles PRL	99.6 (95-99.6)	90 (78-97)	0.03
Tamaño tumoral inicial (diámetro mayor)	8 (5-8)	8 (6-9)	0.70
Volumen tumoral inicial (mm³)	187 (65-187)	135 (93.5-332)	0.94
Tamaño tumoral final (diámetro menor)	0 (0-0)	5 (2-7)	0.23

Continúa. Tabla 4. Factores asociados a recurrencia en Microprolactinomas (n=16)

Factor	Remisión (n=3)	Recurrencia (n=13)	P
Volumen tumoral final	0 (0-0)	33 (14-54)	0.29
% de reducción tumoral	100 (36-100)	75 (41-98)	0.53
Disminución volumen tumoral >50%	2 (67%)	9 (75%)	0.63 (Fisher)
Tumor invisible en RM	2 (67%)	3 (25%)	0.24 (Fisher)
Duración tratamiento	7 (2-7)	5 (3-8)	1.0
Dosis CBG previo a suspender	1.5 (0.25-1.5)	0.5 (0.25-0.75)	0.29

Tabla 5. Factores asociados a recurrencia en Macroprolactinomas (n=34)

Factor	Remisión (n=13)	Recurrencia (n=21)	P
Edad	43 ± 15	44 ± 12	0.77
Género	10 (77%)	12(57%)	0.21 (Fisher)
PRL basal	608 (335-2145)	680 (372-1750)	0.72
PRL nadir	4.3 (2.5-12.1)	11 (5-24)	0.06
% Reducción en niveles PRL	99.6 (99.2-99.8)	98 (96-99.2)	0.16
Tamaño tumoral inicial (diámetro mayor)	23 (13-37)	21 (16-27.5)	0.85
Volumen tumoral inicial	4066 (691.5-12664)	2514 (1427-6107)	0.57
Tamaño tumoral final (diámetro menor)	4.2 (0-11)	0 (0-12)	0.97
Volumen tumoral final	22 (0-265)	0 (0-480)	0.97
% de reducción tumoral	99.7 (95-100)	100 (91-100)	0.88

Continúa. Tabla 5. Factores asociados a recurrencia en Macroprolactinomas (n=34)			
Factor	Remisión (n=13)	Recurrencia (n=21)	P
Disminución volumen tumoral >50%	12 (92%)	19 (100%)	0.40 (Fisher)
Tumor invisible en RM	5 (42%)	10 (53%)	0.55 (chi)
Duración tratamiento	5 (3-7)	5 (4-7)	0.72
Dosis AD al suspender CBG y BRC	0.25 (0.25-0.50)	0.25 (0.25-0.62)	1.0

En el análisis multivariado ajustando por edad, género, niveles de prolactina inicial y tamaño tumoral inicial (tomando en cuenta volumen tumoral o diámetro mayor), se encontró que los niveles de PRL nadir persistían siendo un factor asociado a la recurrencia; entre mayor sea la prolactina nadir, mayor la probabilidad de recurrencia (OR 1.12, IC 95% 1.007-1.22). Se realizó una curva ROC, con un área bajo la curva de 0.73, se encontró que un nivel de prolactina nadir <5 ng/mL predice remisión, con una sensibilidad de 76% y una especificidad de 63% (Gráfico 3).

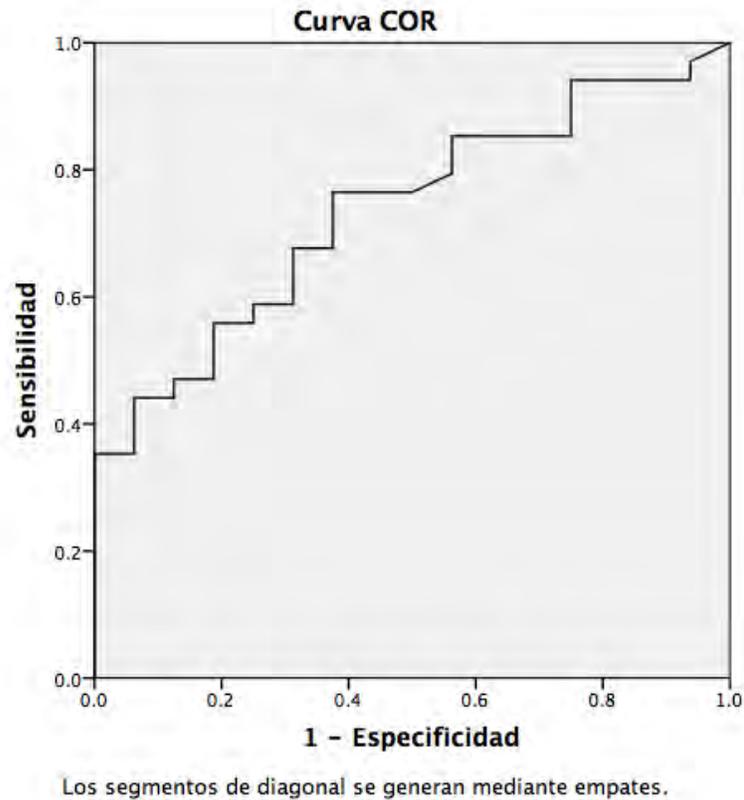


Gráfico 3. Curva ROC para prolactina nadir como predictor de remisión.

En el caso del porcentaje de reducción de prolactina, también persistió la asociación con recurrencia en el análisis multivariado ajustando por edad, género, tamaño tumoral (incluyendo volumen tumoral o diámetro mayor inicial); entre mayor sea el porcentaje de reducción de PRL, menor la probabilidad de presentar recurrencia (OR 0.75, IC 95% 0.57-0.99). El resto de las variables no resultaron significativas en el análisis multivariado. De los 34 pacientes que tuvieron recurrencia de hiperprolactinemia, sólo se reinició el agonista dopaminérgico (CBG) en 8 (23%). Se identificaron tres situaciones en las que no hubo reinicio de agonista dopaminérgico; 19 (76%) de los pacientes se trataba de mujeres premenopáusicas u hombres sin hipogonadismo bioquímico que se encontraron totalmente asintomáticos. Cuatro (16%) pacientes posmenopáusicas completamente asintomáticas y 2(8%) hombres adultos mayores asintomáticos.

DISCUSIÓN.

La Endocrine Society establece que los pacientes seleccionados para retiro de AD deben cumplir con las siguientes características: normoprolactinemia, tratamiento mayor a 2 años, tumor no visible en la RM y que el AD se haya disminuido progresivamente hasta su suspensión.¹² Los estudios que se consideraron, para comparar sus resultados con los nuestros, eran de más de 20 pacientes con seguimiento mínimo de 1 año. En nuestro estudio se encontró una recurrencia total de hiperprolactinemia tras el retiro de agonista dopaminérgico de 68%, similar a lo que se ha reportado en la mayoría de estudios; siendo la mínima reportada por Teixeira (2017)¹² del 28% y la más alta reportada por Huda (2010)¹⁷, del 77.5%. Se ha observado que la recurrencia en general ocurre en los primeros 6 meses, por lo que el seguimiento estrecho durante el primer año es primordial.

Se analizaron algunos factores que han sido asociados con la recurrencia:

Edad. En nuestro estudio no encontramos ninguna asociación, lo cual coincide con lo encontrado por otras series.

Género. Encontramos una recurrencia del 73 por ciento en mujeres y remisión del 84% que coincide con lo encontrado en otras series como Myoung (2017) 77%²¹, Dogansen (2016) 66%¹², sin ser estadísticamente significativo.

Con respecto a los niveles de prolactina basal, encontramos que estos suelen ser más elevados en pacientes con recurrencia sin embargo al llevar a cabo la comparación la diferencia no es estadísticamente significativa, así como lo reportado en la mayoría de los estudios.

En nuestro estudio, al igual que en la mayoría de las series, el nivel de prolactina al momento de retirar el AD si tuvo una asociación estadísticamente significativa. Aquellos pacientes que recurrieron tenían niveles elevados de PRL al retiro del AD. En el estudio de

Colao (2007) se reportó que por cada 1 ng/mL de PRL se asocia con un 8% de aumento de riesgo de recurrencia.¹⁴ En este estudio se llevaron a cabo curvas de ROC y encontramos que una PRL nadir <5.4 ng/mL es predictor de remisión con S de 76% y E 65%.

En cuanto al tamaño tumoral máximo los resultados son controversiales, en este estudio no se encontró asociación entre un mayor tamaño tumoral y recurrencia, sin embargo en otros estudios, en ellos la serie de Teixeira (2017)¹¹ se reportó recurrencia en macroprolactinomas de 55% y remisión en el 44% y en microprolactinomas recurrencia del 22% y remisión del 78%, nuestros hallazgos coinciden con lo reportado por Barber (2011)²⁰, Huda (2010)¹⁷ y Kharlip (2009)¹⁹. En cuanto al tamaño tumoral antes del retiro del AD en nuestro estudio no encontramos asociación entre estas variables (sin embargo consideramos que esto se debe al tamaño de nuestra muestra), sin embargo en otras series de casos se han como en la de Myoung (2017)²¹, Kharlip (2009)¹⁹ y Colao (2007)¹⁴, se encontró asociación estadísticamente significativa, en la mayoría de estas series aquellos pacientes que recurrieron tuvieron volúmenes más altos, se encontró que un tumor menor de 3.1 mm de diámetro es predictor de remisión con S 52% y E 86%, y por cada mm de reducción del tamaño tumoral se asocia a una disminución del 18% de riesgo de recurrencia. Tampoco encontramos asociación estadísticamente significativa en la duración del tratamiento similar a lo reportado en la mayoría de las series, en contraste con lo reportado por Dogansen (2016)¹² y Huda (2010)¹⁷ en cuyas series las medias de tratamiento eran entre 5-10 años en comparación con la nuestra en la que la mediana de tratamiento fue de 5 (3-7) años.

Al igual que la mayoría de las series no encontramos asociación entre la dosis de CBG al retiro y la recurrencia.

CONCLUSIONES

En los pacientes con prolactinoma se ha reportado una recurrencia de más del 60%, posterior al retiro de AD. Existe gran heterogeneidad en las series que han evaluado los factores asociados a la recurrencia y remisión de la misma. La elección del mejor momento para el retiro de AD en un paciente ideal debe evaluarse siempre antes de considerar el retiro de AD, ya que la suspensión de éstos en pacientes que no cumplan con las características clínicas, radiológicas y bioquímicas adecuadas tendrán mayor riesgo de presentar recurrencia.

BIBLIOGRAFÍA

Referencias bibliográficas

1. Wong A, Eloy J, Couldwell W, et al. (2015). Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges. *Journal of Clinical Neuroscience* 22(10): 562-1567.
2. Melgar V, Espinosa E, Sosa E, et al. (2016) Current diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 54(1):110-21.
3. Wong A, Eloy J, Couldwell W y Liu J. (2015). Update on prolactinomas. Part 2: Treatment and management strategies. *Journal of Clinical Neuroscience* 22(10): 1568-1574.
4. Bronstein M. (2006). Potential for long-term remission of microprolactinoma after withdrawal of dopamine-agonist therapy. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 2(3): 130-131.
5. Anagnostis P, Adamidou F, Polyzos S, Efstathiadou Z, et al. (2011). Long term follow-up of patients with prolactinomas and outcome of dopamine agonist withdrawal: a single center experience. *Pituitary* 15(1): 25-29.
6. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, et al. (2003). Withdrawal of Long-Term Cabergoline Therapy for Tumoral and Nontumoral Hyperprolactinemia. *New England Journal of Medicine* 349(21): 2023-2033.
7. Melmed S, Casanueva F, Hoffman A, et al. (2011). Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96(2): 273-288.
8. Biswas M, Smith J, Jadon D, et al. (2005). Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas. *Clinical Endocrinology* 63(1): 26-31.

9. Hu J, Zheng X, Zhang W. y Yang, H. (2014). Current drug withdrawal strategy in prolactinoma patients treated with cabergoline: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary* 18(5):745-751.
10. Kwacharoen R, Auriemma R, Yenokyan G, et al. (2013). Second attempt to withdraw cabergoline in prolactinomas: a pilot study. *Pituitary* 17(5): 451-456.
11. Teixeira M, Souteiro P y Carvalho D, (2017). Prolactinoma management: predictors of remission and recurrence after dopamine agonists withdrawal. *Pituitary* 20(4): 464-470.
12. Dogansen S, Selcukbiricik O, Tanrikulu S, et al. (2016). Withdrawal of dopamine agonist therapy in prolactinomas: In which patients and when?. *Pituitary* 19(3): 303-310.
13. Dekkers O, Lagro J, Burman P, et al. (2010). Recurrence of Hyperprolactinemia after Withdrawal of Dopamine Agonists: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95(1): 43-51.
14. Colao A, Di Sarno A, Guerra E, et al. (2007). Predictors of remission of hyperprolactinaemia after long-term withdrawal of cabergoline therapy. *Clinical Endocrinology* 67(3): 426-433.
15. Ji M, Kim J, Lee J, et al. (2017). Best candidates for dopamine agonist withdrawal in patients with prolactinomas. *Pituitary* 20(5): 578-584.
16. Sala E, Bellaviti Buttoni P, Malchiodi E, et al. (2016). Recurrence of hyperprolactinemia following dopamine agonist withdrawal and possible predictive factors of recurrence in prolactinomas. *Journal of Endocrinological Investigation* 39(12): 1377-1382.
17. Huda M, Athauda N, Teh M, et al. (2010). Factors determining the remission of microprolactinomas after dopamine agonist withdrawal. *Clinical Endocrinology* 72(4): 507-511.

18. Watanabe S, Akutsu H, Takano S, et al. (2016). Long-term results of cabergoline therapy for macroprolactinomas and analyses of factors associated with remission after withdrawal. *Clinical Endocrinology* 86(2): 207-213.
19. Kharlip J, Salvatori R, Yenokyan G, et al. (2009). Recurrence of Hyperprolactinemia after Withdrawal of Long-Term Cabergoline Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 94(7): 2428-2436.
20. Barber T, Kenkre J, Garnet C, et al. (2011). Recurrence of hyperprolactinaemia following discontinuation of dopamine agonist therapy in patients with prolactinoma occurs commonly especially in macroprolactinoma. *Clinical Endocrinology* 75(6): 819-824.
21. Ji MJ, Kim JH, Lee JH, et al. (2017). Best candidates for dopamine agonist withdrawal in patients with prolactinomas. *Pituitary* 20(5):578-584.

ANEXOS

Carta de consentimiento informado

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO DEL PROYECTO: **FACTORES ASOCIADOS A LA RECURRENCIA Y REMISIÓN DE HIPERPROLACTINEMIA POSTERIOR A RETIRO DE AGONISTA DOPAMINÉRGICO EN PACIENTES DE LA CLÍNICA DE PROLACTINOMAS DEL HECMNSXXI**

LUGAR Y FECHA: Ciudad de México. a ____ de _____ del año _____
NÚMERO DE REGISTRO _____

Usted está siendo invitado a participar en este estudio porque tiene diagnóstico de una tumoración hipofisaria llamada prolactinoma y se decidió el retiro del tratamiento farmacológico. Debe leer esta forma antes de aceptar participar en el estudio. Esta forma de consentimiento puede incluir palabras difíciles de entender, pida al médico o al personal del estudio que le expliquen cualquier palabra o hecho que no entienda.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO:

Los prolactinomas (tumores de la glándula hipófisis que producen excesivamente una hormona llamada prolactina) son tumores que responden adecuadamente a tratamiento con medicamentos (cabergolina o bromocriptina), se ha observado que es posible retirar dicho medicamento si el paciente presenta algunas características en sus niveles de prolactina y el tamaño del tumor visto en la resonancia magnética, así mismo se han identificado factores que pueden relacionarse con la ausencia o recurrencia de los niveles altos de la prolactina posterior al retiro de los medicamentos. Este estudio trata de determinar qué factores (edad, sexo, niveles de prolactina en la sangre, tamaño del tumor, dosis y periodo de tratamiento del medicamento, etc) están asociados a la ausencia o recurrencia de los niveles altos de prolactina una vez que retiramos la cabergolina o bromocriptina en pacientes que tienen prolactinoma.

PROCEDIMIENTO:

Si usted acepta participar, solamente será revisado su expediente para recabar los datos antes mencionados, los cuales serán utilizados para generar una base de datos donde se introducirán los datos de usted y el resto de los participantes para compararlos, obteniendo de esta forma los datos relacionados a la ausencia o recurrencia de los niveles altos de prolactina, lo que dará la oportunidad de predecir que pacientes responderán adecuadamente al retiro del medicamento.

Esta recolección de datos no modificará su tratamiento ni su atención en la institución, ya que solamente se tomarán datos que podrán ayudar a otros pacientes a los que se les desea retirar el medicamento en un futuro, y vigilar estrechamente a aquellos a quienes ya se los retiramos.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS:

No representa algún riesgo para su salud, ya que se realizará solamente revisión de su expediente clínico, sin necesidad de tomar muestras de laboratorio agregadas a las que usted ya recibió.

POSIBLES BENEFICIOS

Usted no recibirá beneficio directo por su participación, los resultados del estudio permitirán conocer si existen factores que pueden asociarse a la respuesta de los pacientes posterior al retiro del medicamento.

PARTICIPACIÓN O RETIRO: Usted tiene la garantía de recibir respuesta a cualquier duda y de poder retirar su consentimiento y abandonar el estudio sin que esto afecte la atención médica que usted recibe en el IMSS

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD: Todos los datos que lo puedan identificar se almacenarán en diferentes sitios bajo un número de código. No será identificado tampoco en las publicaciones que resulten del estudio.

BENEFICIOS AL TÉRMINO DEL ESTUDIO: Los pacientes al término del estudio no recibirán beneficios derivados de su participación. No recibirán pago alguno por ingresar al estudio.

En caso de dudas o aclaraciones podrá dirigirse con el Investigador responsable:

Investigador responsable: Dr. Ernesto Sosa Eroza, Matrícula 11149574. Médico Adscrito al servicio de Endocrinología, Dra. Miriam Lyzbeth Sánchez García Matrícula: 99186688, Médico Residente de Endocrinología. Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Correo electrónico: mrmsaga@gmail.com, esosae@yahoo.com Teléfono: 56276900 extensión 21551.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Col. Doctores. México, DF. CP 06720 Teléfono (55) 56276900 Extensión 21230. Correo electrónico: comiteeticainv.imss@gmail.com

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma de quien solicita el consentimiento informado

Nombre, dirección y parentesco de Testigo

Nombre, dirección y parentesco de Testigo